ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNEE : 1980 THESE : 61

ESSAI DE TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE RENALE DU CHIEN PAR LE c 103 SOLUTE INJECTABLE

THESE

POUR LE DOCTORAT VETERINAIRE
(Diplôme d'Etat)
Présentée et soutenue publiquement en 1980
devant l'Université Paul Sabatier de Toulouse

PAR

Marc, Maurice, Gabriel VERNEUIL
Né le 14 avril 1956 à Paris (14ème)

Membres du jury

Président : .....LAPORTE
Professeur à l'Université Paul Sabatier de Toulouse

Assesseurs : .....LESCURE
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

RICO
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543924_0044

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNEE : 1980 THESE : 61

ESSAI DE TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE RENALE DU CHIEN PAR LE c 103 SOLUTE INJECTABLE

THESE

POUR LE DOCTORAT VETERINAIRE
(Diplôme d'Etat)
Présentée et soutenue publiquement en 1980
devant l'Université Paul Sabatier de Toulouse

PAR

Marc, Maurice, Gabriel VERNEUIL
Né le 14 avril 1956 à Paris (14ème)

Membres du jury

Président : .....LAPORTE
Professeur à l'Université Paul Sabatier de Toulouse
Assesseurs : .....LESCURE
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
RICO
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Directeur	M. LAUTIE
Directeurs honoraires	MM. PONS FLORIO
Professeurs honoraires	MM. BRIZARD BERTHELON SAURAT

PERSONNEL ENSEIGNANT

CHAIRE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE

Professeur titulaire	M. GODFRAIN
Professeur sans chaire	Mme BURGAT-SACAZE
Maître Assistant Agrégé	M. PUYT

Pharmacie et Toxicologie

CHAIRE DE PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES

Professeur titulaire	M. RICO
Professeur sans chaire	M. BRAUN
Maître Assistant	M. BENARD

Physique Biologique et Médicale
Chimie Biologique et Médicale

CHAIRE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES

Professeur titulaire	M. PAVAUX
Maître Assistant	M. LIGNEREUX
Maître Assistant	M. SAUTET

Anatomie Descriptive - Extérieur - Anatomie Appliquée - Tératologie

CHAIRE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE

Professeur titulaire	M. RUCKEBUSCH
Professeur sans chaire	M. FARGEAS
Maître Assistant Agrégé	M. TOUTAIN

Physiologie - Thérapeutique et Pharmacodynamie

CHAIRE D'HISTOLOGIE - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Professeur titulaire	M. VAN HAVERBEKE
Professeur sans Chaire	M. CABANIE
Maître Assistant Agrégé	M. MAGNOL

Histologie - Embryologie - Anatomie Pathologique

CHAIRE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE

Professeur titulaire	M. LABIE
Maître de Conférences	M. EECKHOUTTE
Maître Assistant	Mme BENARD

Hygiène - Inspection - Contrôle et Technologie
des denrées alimentaires d'origine animale

CHAIRE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES

Professeur titulaire	M. DORCHIES
Maître Assistant Agrégé	M. FRANC
Maître Assistant	M. DUCOS DE LAHITTE

Zoologie appliquée - Parasitologie externe - Parasitologie interne - Clinique

CHAIRE DE SEMIOLOGIE ET PATHOLOGIE MEDICALE DES EQUIDES ET CARNIVORES

Professeur titulaire	M. LESCURE
Maître de Conférences	M. GUELFI

Sémiologie et pathologie médicale des équidés et carnivores
Législation vétérinaire et Déontologie clinique

CHAIRE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR

Professeur titulaire	M. TOURNUT
Maître de Conférences	M. BEZILLE
Maître Assistant	M. JOUGLAR

Sémiologie et Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour
Clinique - Clinique ambulatoire

CHAIRE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE

Professeur titulaire	M. CAZIEUX
Maître Assistant Agrégé	M. GENEVOIS
Maître Assistant	M. AUTEFAGE

Propédeutique et Sémiologie Chirurgicale - Technique Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale - Clinique

CHAIRE DE PATHOLOGIE DE LA REPRODUCTION

Professeur titulaire	M. FERNEY
Professeur sans chaire	M. ROYAL
Maître Assistant Agrégé	M. TAINTURIER

Sémiologie et Propédeutique - Pathologie de la Reproduction
Obstétrique - Clinique

CHAIRE DE MALADIES CONTAGIEUSES - ZOONOSES - LEGISLATION SANITAIRE

Professeur titulaire	M. CHANTAL
Maître Assistant	M. GANIERE

Maladies contagieuses - Zoonoses - Législation Sanitaire

CHAIRE DE PATHOLOGIE GENERALE - MICROBIOLOGIE - IMMUNOLOGIE

Professeur titulaire	M. LAUTIE
Maître Assistant Agrégé	M. BODIN
Maître Assistant	M. PELLERIN

Microbiologie - Immunologie - Pathologie Générale

CHAIRE DE ZOOTECHNIE ET ECONOMIE RURALE

Professeur titulaire	M. QUEINNEC
Professeur sans chaire	DARRE
Maître Assistant	Mme QUEINNEC

Ethnologie - Génétique appliquée - Hygiène générale - Zootechnie - Elevage
Economie Générale et des productions animales

CHAIRE D'ALIMENTATION

Professeur titulaire	M. FALIU
Professeur sans chaire	M. GRIESS
Maître Assistant Agrégé	M. PARAGON

Botanique appliquée et Bromatologie- Agronomie - Alimentation

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

MM. les Professeurs : ANGELIER, ARMENGAUD, AUVERGNAT, BLANC, BOURBON, COMBES, COMBRET, CROS, FERNET, LE BIHAN, MAZENC, RIVES.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsable des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'Ecole en date du 13 juin 1924).

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MES PARENTS :
En témoignage de mon affection,
en remerciement de tout le temps et
l'amour qu'ils m'ont consacrés.

A MON "PARRAIN"

A TOUS MES AMIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR BORREL,
Directeur Général de l'Institut de Sérothérapie de Toulouse

qui nous a inspiré le sujet de notre thèse.

Nous lui exprimons tous nos remerciements pour l'accueil qu'il nous a réservé, et l'aide précieuse qu'il nous a apportée.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAPORTE

de l'Université Paul Sabatier de TOULOUSE

Pour le grand honneur qu'il nous a fait
d'accepter la présidence de notre jury
de thèse.

Hommage très respectueux.

A NOTRE JURY DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LESCURE
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

qui nous a fait l'honneur de faire partie
de notre jury de thèse.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre respectueuse admiration pour la qualité de l'enseignement que vous nous avez dispensé.

MONSIEUR LE PROFESSEUR RICO
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

qui nous a fait l'honneur d'accepter de faire partie
de notre jury de thèse et qui a bien voulu nous aider
dans la réalisation de ce travail.

Qu'il en soit remercié.

A TOUS NOS MAÎTRES DE TOULOUSE

A MONSIEUR LE MAÎTRE ASSISTANT AGREGE GUELFI
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Nous lui exprimons tous nos remerciements pour l'accueil qu'il nous a réservé et les conseils éclairés qu'il nous a toujours prodigués.

A MONSIEUR LE DOCTEUR OLIVER

Chef du Service de Pharmaco-Toxicologie de
l'Institut de Sérothérapie de Toulouse

dont les conseils judicieux et l'aide efficace
nous ont permis de mener à bien nos travaux.

A MESSIEURS MARTINEZ ET DUBREUIL

pour leur aimable participation à notre
expérimentation.

TABLE DES MATIERES

PAGES

INTRODUCTION 1

PREMIERE PARTIE : L'INSUFFISANCE RENALE 3

I - Rappel physiopathologique 4
a/- Augmentation des clairances 4
b/- Protéinurie 5
c/- Hyperazotémie 5
d/- Hypercréatininémie 5
e/- Troubles hydroélectrolytiques 5
f/- Deséquilibre acido-basique 5
g/- Deséquilibre phospho-calcique 7
h/- Anémie 7
i/- Troubles cardio-vasculaires 7

II - Méthodes de diagnostic 8
a/- Examen des urines 8
b/- Examen du sang 8

III - Traitement actuels 10
1/ Traitement conservatoire 10
a/- Mesures de précaution 10
b/- Institution d'un régime adéquat 10
2/ Traitement intensif 11
a/- Perfusions 11
b/- Diurèse 11
. Diurèse osmotique 11
. Diurétiques : furosémide - acide ethacrynique... 11
. Diurétiques xanthiques 11
. Diurétiques végétaux 11

.../...

c/- Dialyse péritonéale interrompue 13
d/- Traitement symptomatique 14
3/ Conclusion 14

DEUXIEME PARTIE : ETUDE DE LA SPECIALITE PHARMACEUTIQUE VETERINAIRE C 103 SOLUTE INJECTABLE 15

I - Présentation du C 103, Soluté injectable 16
a/- Caractères organoleptiques 16
b/- Composition centésimale 16
c/- Forme galénique et conditionnement 16

II - Etude des principes actifs 17
1/ Acéfylline pipérazine 17
a/- Structure chimique et généralités 17
b/- Absorption 17
c/- Métabolisme 18
d/- Mécanisme d'action 18
e/- Propriétés pharmacologiques 19
. Action sur le système nerveux central 19
. Action sur le muscle lisse 19
. Actions cardiovasculaires 19
+ au niveau cardiaque 21
+ au niveau vasculaire 21
+ au niveau tensionnel 21
. Action sur la coagulation sanguine 21
. Action sur le métabolisme basal 22
. Mécanisme d'action diurétique 22
+ mobilisation périphérique des sels et de l'eau 22
+ modification de la dynamique circulatoire.. 22
+ réduction de l'absorption tubulaire des sels et de l'eau 24

.../...

2/ Chlorhydrate d'heptaminol 24
a/- Structure chimique 24
b/- Toxicité expérimentale 24
c/- Métabolisme 24
d/- Propriétés pharmacologiques 25
+ Effets cardiotoniques 25
+ Action sur le système artériel périphérique 25
+ Effet sur le débit coronaire 25
+ Effets diurétiques 25
3/ Mannitol 27
a/- Structure chimique 27
b/- Toxicité 27
c/- Propriétés pharmacologiques 27
d/- Applications thérapeutiques 28

III - Etude toxicologique 29
1/ Toxicité aiguë 30
a/- Etude chez la Souris 31
+ Protocole 31
+ Résultats 31
b/- Etude chez le Rat 34
+ Protocole 34
+ Résultats 34
2/ Toxicité à moyen terme chez le Chien..... 38
1° Protocole expérimental 39
1.1 - Animaux 39
1.2 - Traitement 39
1.3 - Examens réalisés 41
1.3.1 - Réaction des animaux 41
1.3.2 - Examens histologiques..... 41
1.3.3 - Examens sanguins 41
1.3.4 - Examens biochimiques 42
2° Résultats 44
2.1 - Mortalité 44
2.2 - Comportement..... 44
2.3 - Poids corporel 44
2.4 - Résultats histologiques 47
3/ Discussion 48

..

IV - Expérimentation pharmacodynamique chez le chien 51
1/ Protocole expérimental 52
2/ Résultats 53
2.1 - Injections intraveineuses 53
2.2 - Perfusion intraveineuse 55

V - Effets physiologiques et tolérance du C 103, Soluté injectable chez le chien sain et vigile 72
1/ Matériel et méthodes 72
1.1 - Sujets traités 72
1.2 - Méthodes 72
1.3 - Paramètres étudiés 73
+ Paramètres biochimiques 73
+ Paramètres hématologiques 73
+ Diurèse 73
2/ Résultats 73

TROISIEME PARTIE : ESSAI CLINIQUE COMPARATIF DU C 103 SOLUTE INJECTABLE ET DU LESPENEPHRYL CHEZ LE CHIEN INSUFFISANT RENAL ... 83

I - Bases légales 84

II - Présentation et but de l'essai 84

III - Protocole 85
A - Définition des sujets bons pour l'essai 85
1/ La maladie 85
2/ Les malades 85
B - Les traitements 85
1/ C 103, Soluté injectable 85
2/ Lespénéphryl 85
2.1 - Structure chimique 86
2.2 - Toxicité 86
2.3 - Mode d'action 86
C - Critères de jugement de l'effet thérapeutique 87

.../...

IV - Résultats 88
1/ Constitution des lots de traitement 88
2/ Anamnèse 88
3/ Symptomatologie clinique et diagnostic 89
4/ Examens biochimiques et urinaires 89
5/ Examens hématologiques 90
6/ Effet des traitements appliqués 90
a/- Effet du C 103 injectable 90
b/- effet du Lespénéphryl 92

V - Discussion 92

CONCLUSION 93

- Fiches d'observations individuelles des chiens ayant reçu le traitement C 103, Soluté injectable 97

- Fiches d'observations individuelles des chiens ayant reçu le traitement LESPENEPHRYL 105

BIBLIOGRAPHIE 113

/_/_/

" ... Ce que j'emportais de plus précieux
ne pouvait s'enfermer dans une malle.
" La culture " - a dit un moraliste oriental -
" c'est ce qui reste dans l'esprit quand on
a tout oublié. "
J'avais acquis à l'école une méthode pour le
travail et le goût de cet ordre qui impose la
discipline de l'esprit à la confusion des
choses ... "

Edouard HERRIOT

INTRODUCTION

Le chien paye un lourd tribut aux néphropathes et plus particulièrement à l'insuffisance rénale qui s'installe insidieusement à l'état chronique et ne se manifeste que par des poussées aiguës ou une décompensation brutale, évoluant vers le syndrome urémique.

En pratique, l'insuffisance rénale se signale par la difficulté de son dépistage, de son diagnostic et par les nombreux examens de laboratoire qu'elle suscite. Elle représente moins de 10 % des consultations, bien qu'une étude biochimique allemande, portant sur 102 chiens apparamment sains, révèle que 22 d'entre eux souffrent d'une affection rénale (DEHLERT H., 1976).

Enfin, le traitement requiert de la part du vétérinaire, du chien et de son propriétaire, beaucoup de temps et d'efforts pour des résultats souvent décevants. Nous voyons donc apparaître avec intérêt une nouvelle thérapeutique, originale par sa composition.

Après un bref rappel physiopathologique concernant l'insuffisance rénale, nous envisagerons successivement l'étude de la spécialité vétérinaire C 103, Soluté injectable, pour aborder ensuite l'essai clinique comparatif du C 103 et du Lespénéphryl chez le chien insuffisant rénal.

.../...

Superficially, it might be said that the function of the kidneys is to make urine but, in a more considered view, one can say that the kidney make the stuff of philosophy itself.

Homer SMITH

PREMIERE PARTIE

L'INSUFFISANCE RÉNALE

I - RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE

L'expression "insuffisance rénale" définit l'ensemble des modifications fonctionnelles, observées au cours de la destruction des reins par un phénomène morbide progressif. C'est, selon LEGRAIN, "une réduction de la fonction rénale en rapport avec des lésions anatomiques chroniques et irréversibles qui aboutissent à une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/mn (chez l'homme) et à une perte totale de la fonction rénale suivant un rythme évolutif très variable. L'évolution clinique de toute insuffisance rénale, quels qu'en soient sa cause, ses bases anatomiques, son rythme évolutif, n'est que l'histoire d'un asservissement qui aboutit quasi inexorablement au décès, en l'absence de traitements, mis en oeuvre de façon encore limitée". (LEGRAIN 1971).

Les néphrons lésés ne participent plus à l'élaboration de l'urine (BRICKNER), d'où une adaptation fonctionnelle des néphrons sains, en particulier une augmentation du taux de filtration glomérulaire et des modifications parallèles des processus de transport tubulaires, ce qui expliquerait que la clairance d'une substance donnée n'en soit pas affectée (PITTS).

Le néphron altéré est le plus souvent physiologiquement exclu et l'urine pathologique, pauvre en urée et riche en sodium, est le fruit des néphrons indemnes, ou peu touchés qui, en nombre réduit, assurent de leur mieux, au pr d'une polyurie osmotique, le maintien de l'homéostasie.

Ce concept physiologique regroupe une grande variété d'affections rénales chroniques : glomérulonéphrite, glomérulosclérose, pyélonéphrite et néphrite interstitielle, amyloïdoses rénales. Malgré cette diversité anatomo-pathologiqu l'expression clinique reconnaît plusieurs points communs (CAIMETTES, 1973).

a/- Augmentation des clairances

Définies comme la quantité virtuelle de plasma épurée par unité de temps. On mesure surtout celle de la créatinine endogène qui est normalement de l'ordre de 3 ml/kg/mn ou 60 ml/m^2/mn.

.../...

b/- Protéinurie

. D'origine rénale, faible à modérée : 1 à 3 g/l.
. Survient surtout après altération de la basale glomérulaire, lors d'augmentation de la filtration glomérulaire.

c/- Hyperazotémie

. Valeurs fréquentes 0,20 à 0,40 g/l. Elle varie en fonction de l'alimentation (augmente avec les régimes carnés), du fonctionnement hépatique, de l'élimination digestive.

Il est intéressant de noter que : l'urée est filtrée librement au niveau du glomérule, réabsorbée passivement tout le long du néphron sans dépense d'énergie. La clairance de l'urée est indépendante de la concentration plasmatique, mais varie avec le débit urinaire, comme le montre le tableau I ci-après.

d/- Hypercréatininémie

La créatinine, d'origine endogène, présente un taux sanguin inférieur à 10 mg/l (Méthode JAFFE) et assez constant. Sa clairance est un bon indice du taux de filtration glomérulaire.

e/- Troubles hydroélectrolytiques

. Polyurie avec perte de sodium (1 à 3 g/jour) (PITTS), compensée par une hyperkaliémie, puis rétention d'eau qui aggrave l'hyponatrémie et augmente la concentration des catabolites toxiques (HALL, 1972)

f/- Déséquilibre acidobasique

Acidose par non élimination des ions H+ et non réabsorption des ions bicarbonates : baisse de la concentration plasmatique des bicarbonates < 26 - 28 mEq/l.

.../...

T A B L E A U I

(PITTS)

Débit urinaire ml/mn	Rapport $\frac{U^{\bullet}}{P}$ urée
100	1
50	2
10	10
5	20
2	50
1	100
0,5	200
0,2	500
0,1	1000

GRADIENTS DE DIFFUSIONS SUPPOSES EN CE QUI CONCERNE L'URINE SI LA FILTRATION GLOMERULAIRE EST EGALE A 100 ML/MN ET SI LE DEBIT URINAIRE VARIE ENTRE 100 ET 0,1 ML/MN

$$\frac{U^{\bullet}}{P} = \frac{\text{Urée urinaire g/l}}{\text{Urée plasmatique g/l}}$$

g/- Déséquilibre phosphocalcique

Hyperphosphatémie par hydrophosphaturie.
Hypocalcémie par carence d'apport et d'absorption et par stimulation parathyroïde. Oesteodystrophie connue sous le nom de "Rubber jaw".

h/- Anémie

. Anémie normocytaire, normochrome peu régénérative, par diminution de la production rénale d'érythropoïétine et altération de la résistance des hématies baisse significative de l'hématocrite (WRIGHT, 1976).

i/- Troubles cardiovasculaires

L'insuffisance cardiaque est intimement liée à l'insuffisance rénale. En 1827, BRIGHT présentait ainsi " hydropisie " : "l'avenir du Brightique est dans son myocarde ; quand l'énergie cardiaque diminue, la polyurie cesse, l'oligurie s'installe et l'urémie apparaît".

On a signalé l'apparition de modifications du rythme et de la contractilité cardiaques, de purpura, de péricardites urémiques (PITTS) (MADEWELL NORDIN, 1975) (WRIGHT, 1976). L'hypertension artérielle est fréquente, due à l'intervention du système rénine - angiotensine, de l'appareil juxtaglomérulaire rénal.

.../...

II - METHODES DE DIAGNOSTIC

Le diagnostic d'insuffisance rénale subaiguë ou chronique repose surtout sur l'observation d'une altération des constantes biochimiques et physiologiques.

a/- Examen des urines

. Volume émis : oligurie ou polyurie
valeurs fréquentes : 0,1 à 0,2 ml/kg/h
. Densité urinaire : 1,025 ± 0,015 ; elle doit augmenter par privation d'eau ou injection de vasopressine (test de FISHBERG)
. pH : normalement 6 ; augmente lors d'atteinte tubulaire ou d'alcalose
. Protéinurie : décelée par la réaction de HELLER

b/- Examen du sang

. Hématologie : anémie normochrome, normocytaire, mais peu régénérative.

. Biochimie	Valeurs fréquentes
- hyperazotémie	0,2 - 0,4 g/l
- hypercréatininémie	10 mg/l
- hyperkaliémie	4 à 5 mEq/l
- hyponatrémie	142 - 148 mEq/l
- hypocalcémie	100 mEq/l
- diminution de la réserve alcaline	20 - 25 mEq/l
- acidose : pH < 7,34	

Les signes cliniques apparaissent à la faveur d'une poussée aiguë ou d'une évolution terminale, prenant souvent la forme du syndrome urémique, ainsi décrit (GUELFI 1976) :
. Une asthénie allant jusqu'au coma, avec hypothermie ; quelques trémulations musculaires lors d'hypocalcémie.
. Respiration ample, de fréquence variable, ou dyspnée liée à une réduction de l'hématose (par anémie ou insuffisance cardiaque).

.../...

. Deshydratation (persistance du pli de peau)

. Salive visqueuse. Haleine fétide et ammoniacale avec ulcération des gencives.

. Augmentation de la soif ; vomissements après ingestion ou même en dehors de toute ingestion, témoins souvent d'une gastrite ulcéro-hémorragique.

. Diarrhée plus ou moins hémorragique.

.../...

III - TRAITEMENTS ACTUELS

1/ Traitement conservatoire

a/- Mesures de précaution :

. Ne pas réduire l'eau
. Ne pas laisser vomir, ni s'installer de diarrhée
. Ne pas supprimer le sel : l'apport de sel est indispensable, sauf en cas d'oedème. Le chien malade élimine quotidiennement 1 à 4 g de NaCl, et il convient d'ajouter 1 à 10 g par jour à sa ration.

Selon PITTS, la restriction sodée peut être néfaste par stimulation des surrénales et baisse de la diurèse, ce qui constitue une grave imprudence chez le patient azotémique.
. Ne pas soumettre aux stress
. Ne pas injecter d'agents catabolisants, ni néphrotoxiques.

b/- Institution d'un régime adéquat :

. Par apport de protéines d'excellente qualité, riches en acides aminés indispensables (lysine, méthionine, ...), mais en quantité réduite : 1 à 2 g par Kg de poids vif, selon la valeur biologique de la protéine.
. Par apport d'énergie sous forme de glucides et lipides à raison d'environ 200 cal./Kg d'aliment pour permettre un anabolisme protéique (MORRIS PATTON, 1976)
. Par apport de vitamines D, B1, B6, B12 sous forme d'un complément vitaminé
. Par apport de calcium 400 mg/kg de poids
. Par apport de bicarbonate de sodium (ions HCO_3^- et lutte contre l'acidose) environ 1 à 5 g/j en 3 prises.
. Par apport d'anabolisants pour diminuer le catabolisme protidique et compenser la perte du poids.
. Par opothérapie (CABANIE, 1963)

2/ Traitement intensif

La majorité des auteurs s'accorde pour lutter contre l'acidose, le déséquilibre hydroélectrolytique et l'urémie qui surviennent en cas de poussées aiguës ou de décompensation (HAMBURGER, 1954 - BUSH, 1971).

a/- Perfusions :

. De solutés salés ou glucosés isotoniques
. De solutés de Ringer lactate : 3 à 6 % du poids corporel selon l'état de deshydratation
. De soluté de bicarbonate de sodium : 3 à 9 mEq par kg de poids corporel : prendre garde à l'apport de Na^+ et à l'hypocalcémie consécutive.
. De soluté hypertonique de Glucose à 20 %, associé à l'insuline ce qui repousse les ions K^+ en position intracellulaire.

b/- Diurèse :

. Technique de la diurèse osmotique (BITSNER - LOW)

Après rehydratation, déterminer le poids du sujet avec précision, pour apprécier ultérieurement les gains ou pertes dus aux liquides.

Administrer 22 à 26 mg/kg de dextrose à 10 % en I.V. Le dextrose est administré à la vitesse de 2 à 10 ml/mn pendant les premières 10 minutes pour provoquer une hyperglycémie et une glycosurie.

Faire le cathétérisme vésical et extraire l'urine résiduelle après les premières 10 minutes, l'analyser pour déceler le dextrose. On réduit alors la vitesse de perfusion à 1 - 1,5 ml/mn. Si le traitement est efficace, la diurèse apparaît lorsque la moitié de la dose de dextrose a été administrée. La réponse est bonne lorsque la production d'urine se maintient entre 1 et 3 ml/mn.

Si une diurèse satisfaisante ne s'installe pas, il faut abandonner cette thérapeutique pour éviter la surhydradation et recourir au Furosémide ou à la dialyse péritonéale et l'hémodialyse.

.../...

On peut utiliser également le Mannitol 20 % par voie I.V., à la dose de 0,2 - 0,5 g/kg administré en 3 à 5 minutes.

On ne dispose pas ici d'épreuve qualitative simple, pour déceler le Mannitol dans l'urine et le volume d'urine reste le seul témoin de la diurèse. Si une diurèse significative ne débute pas 30 minutes après la dose d'épreuve, il faut arrêter pour éviter une hydrémie . En effet, le mannitol n'est pas métabolisé, ne pénètre pas dans les cellules et provoque une surhydratation avec surcharge vasculaire sous la dépendance d'une hyperosmolarité avec deshydratation cellulaire.

Sinon, on administre le Mannitol lentement, en solution à 5 ou 10 %, à raison de 2 à 5 ml/mn pour entretenir une diurèse de 40 - 100 ml/heure. Ne pas exéder 2 g/kg/jour.

. Diurétiques : Furosémide - Acide ethacrynique

- Ils provoquent la diurèse en inhibant la résorption tubulaire du sodium ; ils ne s'utilisent que sur des sujets réhydratés au préalable.
- Ils s'utilisent à la dose de 1 mg/kg per os ou I.V. ; on peut renouveler toutes les 8 heures et en cas d'échec on peut doubler ou tripler la dose 2 heures plus tard.
- Néanmoins, il faut arrêter aussi tôt que possible cette thérapeutique et, en cas d'échec, recourir à la dialyse péritonéale ou l'hémodialyse.

. Diurétiques xanthiques

Ils agissent par augmentation de la filtration glomérulaire ; par exemple, l'Aminophylline à la dose de 1 g/kg (voie parentérale).

. Diurétiques végétaux

Lespedeza capitata (Lespenephryl ND)
Orthosiphon stamineus

.../...

c/- Dialyse péritonéale interrompue :

Epuration extra-rénale par introduction d'un liquide légèrement hypertonique dans la cavité péritonéale, le péritoine jouant le rôle d'une membrane dialysante. (PITTS)

Technique

On utilise une solution du commerce (BIOSEDRA ND) formule I pour la solution isotonique, tiédie à la température du corps. Selon la taille, on injecte 1 à 2 l de solution.

On pratique une ponction abdominale sur la ligne blanche, quelques centimètres en arrière de l'ombilic. Certains préconisent l'emploi d'un trocart à double courant pour injecter le liquide, le laisser en place 20 minutes et le retirer. Ceci pendant environ six heures, le chien étant pesé pour pouvoir injecter du soluté hypertonique (BIOSEDRA II) au moindre signe de surhydratation.

En pratique, on peut également injecter le liquide, le récupérer 3 heures plus tard et recommencer. Mais, si on le laisse trop longtemps dans l'abdomen, il est réabsorbé ; on réalise alors non pas une épuration, mais une rehydratation. Il faut donc retirer un volume égal ou supérieur au volume initial.

Complications

Elles sont d'ordre septique, hémorragique ou électrolytiques.
. Septiques : risque de péritonite ; il suffit d'ajouter quelques antibiotiques (Pénicilline 500 000 U) au liquide de dialyse.
. Hémorragiques : fréquenter, surtout chez le chien urémique, nécessite souvent l'administration de vitamine K, d'antihémorragiques et même l'interruption des dialyses.
. Electrolytiques : le liquide étant dépourvu de potassium, il existe une fuite de K^+, donc une hypokaliémie, que l'on doit compenser par administration de potassium ou par addition de potassium au liquide de dialyse ($\sim$10 mEq/l). Cette fuite potassique peut être utile chez le sujet oligurique pour qui l'hyperkaliémie représente un danger grave (on peut la combattre

.../...

également par injection d'insuline 0,5 à 1 unité/kg, de calcium ou de bicarbonate de soude).

Cette technique d'épuration extra-rénale reste, malgré sa faible efficacité, la seule réalisable actuellement en attendant l'avènement des unités d'hémodialyse en médecine vétérinaire.

d/- Traitement symptomatique :

. Lutte contre les vomissements, la diarrhée, les stomatites
. Administration d'antibiotiques:Pénicilline, Streptomycine, Tétracycline
. Administration de cardiotoniques : Digitaline, Digoxine en tenant compte des risques d'accumulation
. A signaler l'emploi de gels d'hydroxyde d'Alumine per os, adsorbant ou complexant les phosphates intestinaux.

3/ Conclusion

Le pronostic vis à vis d'un patient en état d'urémie doit être très réservé ; en fait, on ne peut se prononcer. Le rétablissement d'une fonction rénale convenable peut demander des jours ou des semaines. Le passage de l'état d'oliqurie à celui de polyurie est en règle générale un signe pronostique favorable.

Du fait qu'il est soumis à moins d'influences extra-rénales et qu'il tend à monter vers la fin de nombre de maladies rénales généralisées, le taux sanguin de créatinine aurait la réputation d'être un indice plus fidèle que le taux d'urée. Malheureusement, on a trop exagéré à ce sujet et n'ayant aucune valeur étiologique, la créatininémie pas plus que l'azoténie ne nous renseigne sur le degré de réversibilité du processus morbide.

En résumé, le propriétaire d'un chien atteint d'insuffisance rénale doit bien comprendre que tout traitement vise à contrôler la situation, en palliant cette insuffisance et non en la guérissant.Il devra éviter de placer son chien dans des circonstances de froid, stress, etc.. et s'alarmer au moindre signe de décompensation.

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE DE LA SPÉCIALITÉ PHARMACEUTIQUE VÉTÉRINAIRE

C 103, SOLUTÉ INJECTABLE

Il nous a semblé intéressant, pour une meilleure compréhension de l'effet thérapeutique, d'envisager au préalable successivement : la présentation du C 103, Soluté injectable, l'étude des principes actifs, l'étude toxicologique, l'expérimentation pharmacodynamique chez le chien, les effets physiologiques et la tolérance chez le chien sain et vigile.

I - PRESENTATION DU C 103, SOLUTE INJECTABLE

a/- Caractères organoleptiques

Le C 103, Soluté injectable, se présente sous la forme d'une solution limpide, incolore, inodore, de saveur légèrement amère, de densité 1,023. Le pH est de 6,88.

Cette solution est modérément hypertonique ; le Δt cryoscopique est de - 3°,11 C .

b/- Composition centésimale

Acéfylline pipérazine	5,00 g
Chlorhydrate d'heptaminol	5,00 g
Mannitol	10,00 g
Métabisulfite de sodium	0,15 g
Parahydroxybenzoate de méthyle	0,15 g
Eau déminéralisée .....q.s.p.....	100,00 ml

c/- Forme galénique et conditionnement

Le C 103 • est présenté en soluté injectable prêt à l'emploi et conditionné en flacons verre blanc multiponctionnable de 20 ml.

• C 103, Soluté injectable mis au point et fourni gracieusement par les Laboratoires INSTITUT DE SEROTHERAPIE DE TOULOUSE, 4 chemin du Calquet, 31026 TOULOUSE Cédex

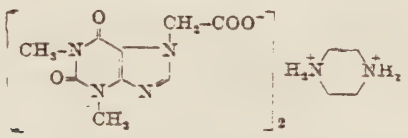
.../...

Nous considérons les propriétés pharmacologiques du C 103, Soluté injectable, comme la résultante des propriétés de ses principes actifs constitutifs, celles-ci étant bien connues. Une éventuelle potentialisation sera recherchée au cours de l'essai pharmacodynamique.

II - ETUDE DES PRINCIPES ACTIFS

1/ Acéfylline pipérazine

a/- Structure chimique et généralités :



Parmi tous les dérivés substitués de la théophylline, l'Acéfylline pipérazine a l'avantage d'être le plus soluble, en donnant une solution aqueuse de pH 7, l'un des moins toxiques avec une DL 50 de 1,10 g/kg (souris - voie s.c). Il se distingue par ses propriétés diurétiques tandis que l'activité tonicardiaque est moyenne, et l'effet spasmolytique très faible.

(QUEVAUVILLIER et MORIN, 1953)

b/- Absorption :

Rapidement absorbée après administration orale, rectale ou parentérale. L'effet maximum est obtenu par voie I.V. : injection à pratiquer avec prudence chez un patient insuffisant cardiaque.

.../...

c/- Métabolisme :

Le temps de demi-vie de la théophylline, dans le plasma après une injection I.V. est de 4 heures.

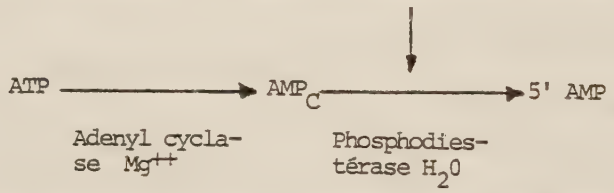
Excrétée, inchangée (10 %) ou déméthylée et oxydée, sous forme de 1,3-diméthyl-acide urique (chez l'homme) (RABIANT, 1972).

d/- Mécanisme d'action :

Deux mécanismes d'action sont retenus.

α) Action par l'intermédiaire des nucléotides cycliques :

La théophylline est un inhibiteur compétitif de la phosphodiestérase spécifique de l'adénosine 3' 5' Monophosphate en AMP cyclique (LESPAGNOL, 1970)



Il y a donc augmentation de la concentration d'AMP_c dans les tissus soumis à l'action de l'Acéfylline pipérazine. Les effets de l'AMP_c varient selon le type de cellule où il se forme.

Ainsi, au niveau du coeur, il a une action inotrope, ce qui explique la potentialisation théophylline/catécholamines, Glucagon ou autres sympathomimétiques.

Au niveau de la vessie de crapaud, l'AMP_c favorise la perméabilité membranaire aux ions Na^+ et à l'eau (PITTS 1971).

β) Action par translocation intracellulaire du Calcium:

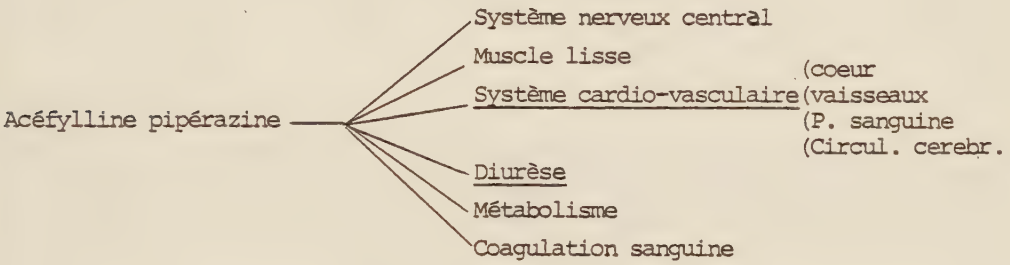
Augmente la perméabilité membranaire au Calcium, maintenant un taux élevé d'ions Ca^{++} dans le myoplasme.

.../...

En conclusion, on peut invoquer la potentialisation des catécholamines par inhibition du catabolisme de l'AMP$_c$, l'effet direct du Ca^{++}. Le mode d'action est loin d'être élucidé, surtout depuis que l'on a démontré récemment l'intervention du c$_-$GMP .

e/- Propriétés pharmacologiques :

. tableau synoptique :



Nous mentionnerons chacun de ces effets, très brièvement, pour nous consacrer à l'aspect cardio-vasculaire et diurétique.

1° Action sur le système nerveux central

Essentiellement, stimulation respiratoire par augmentation de la fréquence et de l'amplitude des mouvements respiratoires. Action chimique directe sur le centre respiratoire. A forte dose, elle supprime la dyspnée de CHEYNES-STOCKES.

2° Action sur le muscle lisse (faible pour l'acéfylline pipérazine)

Activité spasmolytique au niveau des bronches et de la vésicule biliaire (sphincter d'Oddi). Action inhibitrice sur le tonus intestinal (LAMARCHE - BOULANGE, 1955).

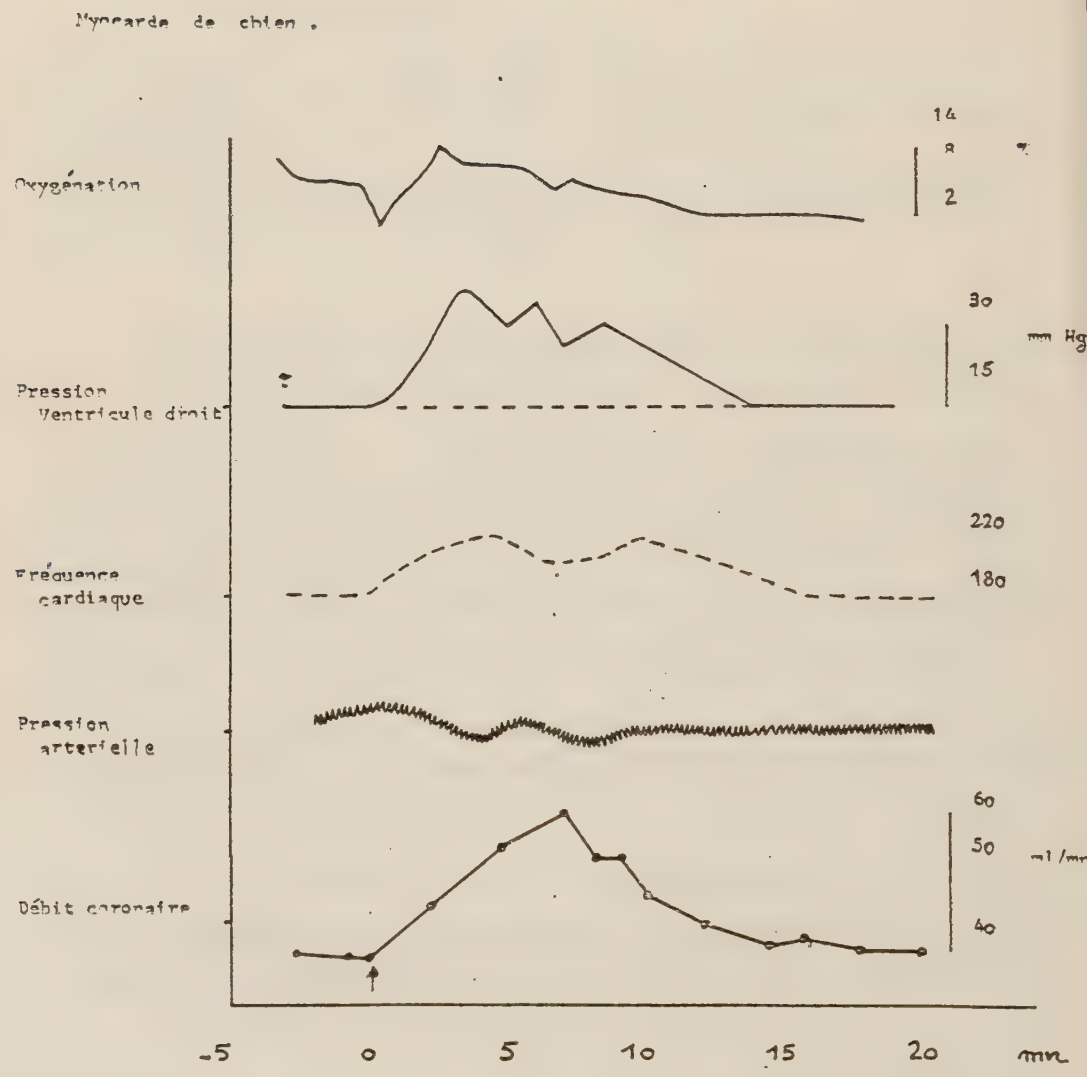
3° Action cardio-vasculaire

Elle est complète car répartie à tous les niveaux, ce qui rend difficile son étude par un ou deux critères tels que la pression sanguine. Néanmoins,

.../...

GRAPHIQUE 1

EFFET DE L'AMINOPHYLLINE (10 MG/KG I.V.) SUR LA CONSOMMATION D'OXYGENE DU MYOCARDE, LA PRESSION INTRAVENTRICULAIRE DROITE, LA PRESSION ARTERIELLE ET LE DEBIT DU SINUS VEINEUX CORONAIRE CHEZ LE CHIEN.



- au niveau cardiaque :

L'Acéfylline pipérazine provoque une augmentation du rendement cardiaque, pouvant survenir même en l'absence de tachycardie. Il y a, simultanément, baisse de la pression veineuse de retour, due en partie à une vidange plus complète du coeur (LOUBATIERES). Dans l'insuffisance cardiaque, la pression veineuse est initialement plutôt élevée. Donc, la stimulation cardiaque, associée à la baisse de pression veineuse, conduit à un accroissement marqué du rendement cardiaque et persiste, même après injection I.V. Il existe une potentialisation de la réponse inotrope aux sympathomimétiques β adrénergiques.

- au niveau vasculaire :

L'Acéfylline pipérazine entraîne une vasodilatation générale, pulmonaire et coronaire par action directe sur les fibres lisses, en dépit d'une stimulation du centre vasomoteur vagal. La stimulation cardiaque simultanée, évite l'hypotension.

- au niveau tensionnel :

L'effet de l'Acéfylline pipérazine est variable car d'un côté le centre vasomoteur et la stimulation cardiaque augmentent la pression sanguine, mais de l'autre côté, la stimulation vagale centrale et la vasodilatation périphérique favorisent sa diminution (GIRAUD - LOUBATIERES - 1960). La combinaison d'une vasodilatation et d'une augmentation du rendement cardiaque conduit à un débit sanguin plus important et à une circulation plus efficace.

Paradoxalement, on enregistre une diminution de la circulation cérébrale associée à une vasoconstriction responsable de la disparition spectaculaire des migraines liées à l'hypertension (GOODMAN - GILMAN).

4° Action sur la coagulation sanguine

On sait, depuis 1920, que l'administration d'Aminophylline réduit le temps de coagulation. Ceci s'expliquerait par l'augmentation du taux plasmatique du facteur V (en réponse à l'augmentation des AGL), ainsi que du fibrinogène et de la prothrombine circulants (BELLET - 1968).

.../...

5° Action sur le métabolisme basal

On note une légère augmentation (10-15 %) du métabolisme basal 3 heures après l'administration, avec une augmentation du quotient respiratoire, suivie d'une chute compensatrice. Au niveau du métabolisme intermédiaire, on note :
- une diminution de la formation d'urée à partir de NH_3 in vitro et in vivo au niveau du foie
- une augmentation de la créatininurie chez l'homme
- une action voisine de celle des catécholamines avec lipolyse, gluconéogenèse (MARCUS - 1971).

6° Mécanismes d'action diurétique

La diurèse commence 30 minutes après injection I.V. et atteint son maximum en 2-3 heures. Trois mécanismes d'action sont invoqués pour l'expliquer :

- Mobilisation périphérique des sels et de l'eau

0,5 g d'Aminophylline I.V. chez un homme normal augmentent le volume plasmatique de 400 à 1 200 ml; la diurèse débute en même temps que cette hydrémie. Cette mobilisation des sels et de l'eau est très controversée et ne s'exercerait, selon certains, que sur un organisme où préexiste un excès d'eau.

- Modification de la dynamique circulatoire

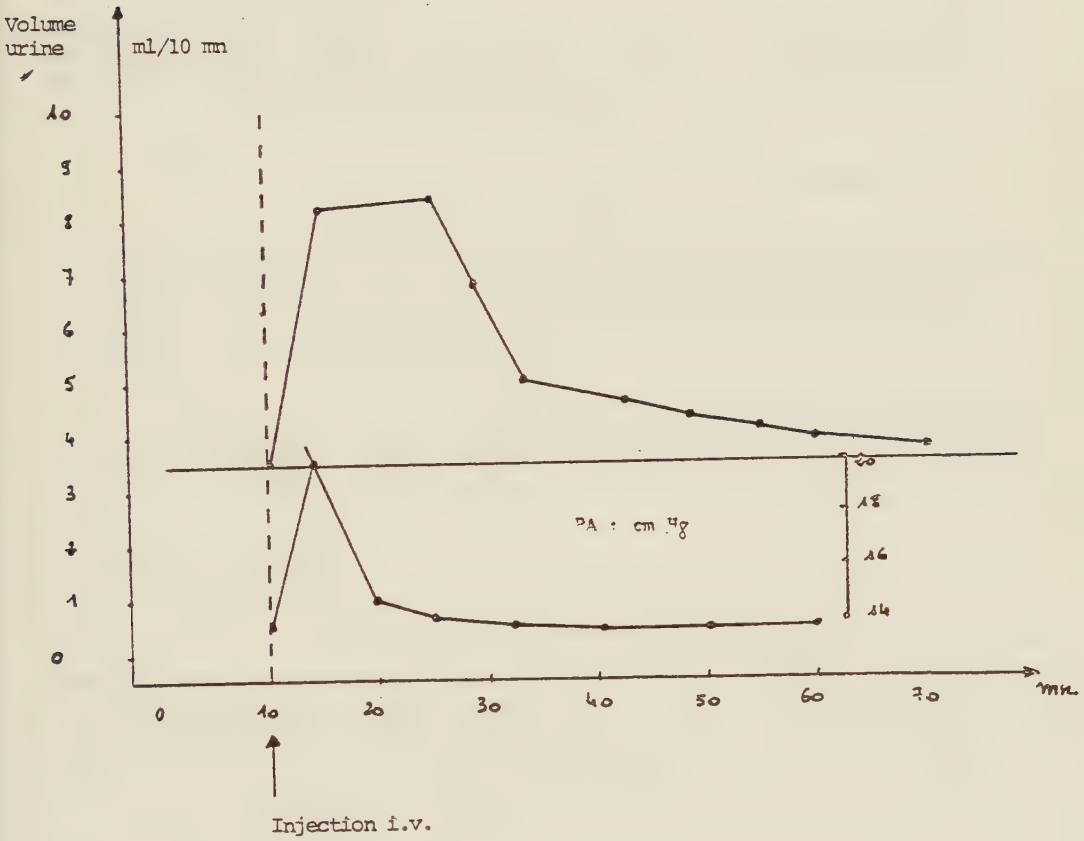
L'Acéfylline pipérazine augmente le rythme et le rendement cardiaques, tout en provoquant une vasodilatation périphérique. Il y a donc une augmentation du débit artériel rénal associé à une baisse de la pression veineuse. Cette augmentation du flux sanguin rénal est en partie responsable de l'augmentation de la diurèse. Les cardiotoniques n'ont-ils pas une action plus ou moins diurétique (Digitaline)

On a émis l'hypothèse selon laquelle la théophylline augmente le nombre des glomérules en activité et élève la vitesse de filtration glomérulaire, hypothèse qui, malheureusement, ne recueille pas tous les suffrages, parmi les chercheurs.

.../...

GRAPHIQUE 2

ACTION DU CHLORHYDRATE D'HEPTAMINOL SUR LA DIURESE DU CHIEN ANESTHESIE
(LOUBATIERES BOUYARD, 1950)



- Réduction de l'absorption tubulaire des sels et de l'eau

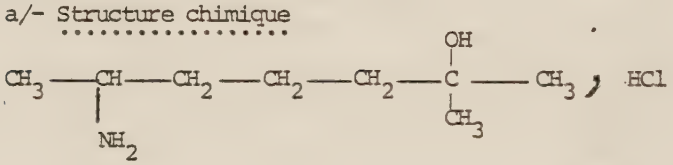
Comme l'ont montré les expériences de clairance de la créatinine, l'effet diurétique résulterait aussi d'une augmentation du taux d'excrétion du sodium et des chlorures, par un phénomène d'inhibition fonctionnelle. L'élimination des ions Cl^- est supérieure à celle des ions Na^+. L'élimination des ions K^+ semble peu affectée. Le taux d'urée urinaire augmente.

L'action diurétique n'est pas modifiée par les changements de balance acido-basique, mais potentialisée par l'administration conjointe d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (HAZARD - CHEYNOL - LEVY - 1969)

2/ Chlorhydrate d'Heptaminol

Connu sous le nom déposé d'HEPTAMYL, c'est au Pr. LOUBATIERES que nous en devons l'étude ainsi qu'au centre de recherche DELALANDE.

a/- Structure chimique



PM = 145,24

b/ Toxicité expérimentale

Elle est faible : chez la Souris, la DL 50 est supérieure à 500 mg/kg par voie I.V. et la DL 100 est d'environ 2 g/kg.

c/- Absorption - Métabolisme

Quelle que soit la voie d'administration, il est rapidement absorbé et diffuse rapidement.

On note une excrétion importante (75 à 95 %) de la quantité administrée, en moins de 24 heures, sans métabolisation. L'Heptaminol conjugé représente moins de 10 % de la quantité totale.

Le pH urinaire semble sans influence sur les variations d'élimination.

d/ - Propriétés pharmacologiques

+ Effets cardiotoniques

Il possède un tropisme cardiaque et doit son action à des propriétés β. adrénergiques comme le prouverait la suppression des effets par le Propranolol. On note une augmentation de la force des contractions de 50 à 100 %, ainsi qu'une augmentation du tonus diastolique par raccourcissement des fibres, sans modification notable de la fréquence cardiaque. L'action est rapide (2 mn) et durable (2-3 heures). Sur l'E.C.G., on note une diminution de la durée du complexe par raccourcissement QT.

+ Action sur le système artériel périphérique

Action hypertonique à fortes doses avec un accroissement du débit carotidien supérieur à 60 %.

+ Effet sur le débit coronaire

Augmente de 75 à 200 % immédiatement et pendant 1 à 3 h. Action directe sans médiation nerveuse.

+ Effets diurétiques

Chez le Rat, la diurèse journalière est accrue de 20 à 80 %.
Chez le Chien, l'action diurétique est très nette et persiste après que la P.A. soit revenue au niveau initial

.../...

Tableau II : Action du chlorhydrate d'heptaminol sur la P.A. et la diurèse

Doses en mg/kg (voie I.V.)	Pression artérielle		Diurèse	
	Augmentation maximum (%)	Durée mn	Augmentation maximum (%)	Durée mn
2	10	10	25	30
5	35	30	100	60
10	50	40	120	70

Il apparaît donc que le chlorhydrate d'heptaminol se comporte comme un agent stimulant l'élaboration d'urine, diurétique digitalinomimétique, qui égale en efficacité les diurétiques mercuriels.

Le fait que cette action diurétique apparaissant sur l'animal entier ne se manifeste pas par injection in situ, plaide peu en faveur d'une stimulation directe des cellules rénales, mais plutôt d'une conséquence de la puissante action tonicardiaque.

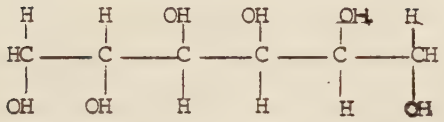
Il ne semble pas exister de tachyphylaxie.

Sans oublier l'effet psychotonique, défatigant connu chez l'homme, mais difficile à mettre en évidence chez l'animal. Il serait néanmoins réconfortant de savoir si l'heptaminol contribue au bien être du patient.

.../...

3/ Mannitol

a/- Structure chimique



PM = 182,17

b/- Toxicité

Le principal danger résulte d'une brutale augmentation du volume extracellulaire par administration de fortes quantités de solutés hypertoniques. Le risque est grand chez le sujet oedemateux ou insuffisant cardiaque.

On a noté quelques rares cas d'hypersensibilité. Par contre, aucune altération du tubule rénal, même après usage prolongé.

c/- Propriétés pharmacologiques

Le mannitol répond à la définition générale des diurétiques osmotiques puisqu'il est :

- librement filtré au niveau glomérulaire
- peu ou pas réabsorbé au niveau du tubule
- pharmacologiquement inerte par convention

Parmi tous les diurétiques, les agents osmotiques sont particulièrement intéressants chaque fois que le taux de filtration glomérulaire est gravement atteint (HAZARD - 1969).

Le mannitol dilue l'ultra-filtrat glomérulaire car il augmente considérablement le pouvoir osmotique de l'urine primitive, ce qui se traduit au niveau du tubule par un taux de réabsorption d'eau de 35 % (au lieu de 85 %).

La résorption de sodium, par contre, est peu affectée (75 % contre 85 %). L'urine est ainsi diluée par diminution du gradient osmotique cortico-capillaire.

Il n'est pas absorbé par voie orale.

d/- Applications thérapeutiques

Le mannitol est le diurétique osmotique de choix ; à ce titre, il est employé dans le traitement et la prophylaxie de l'insuffisance rénale aiguë, ainsi qu'en prévision des réactions hémolytiques lors de transfusion, lors d'opérations sur le système cardio-vasculaire ou lors de toute opération pouvant retentir sur la circulation rénale. En effet, on attribue aux diurétiques osmotiques un rôle protecteur de la fonction rénale : ils agiraient en augmentant la circulation sanguine rénale grâce à l'augmentation du volume circulant, en renforçant l'ondée cardiaque ainsi qu'en augmentant le volume et le flot intratubulaires. Ils peuvent éviter la formation de cylindres et d'oedème intestituel, en augmentant le volume de l'urine (BITSNER - 1977).

Notons également qu'on utilise le Mannitol pour réduire la pression intra-oculaire ou cérébrospinale.

.../...

III - ÉTUDE DE LA TOXICITÉ

1/ TOXICITE AIGUE

a/- ETUDE CHEZ LA SOURIS

✱ PROTOCOLE :

Des lots homogènes de souris mâles de souches OFI, origine Swiss, en provenance d'IFFA-CREDO, de poids corporel de 22 ± 2 grammes ont été utilisées (A. RICO).

Après une période d'observation de quatre jours, les animaux sont répartis en boîte de makrolon type SM (IFFA-CREDO).

Ils ont à leur disposition de la nourriture sous forme de bouchons (régime souris UAR n° 102) et de l'eau de boisson à volonté. La température ambiante est maintenue à 22 ± 1°C.

La mortalité est relevée sept jours après l'administration.

La méthode de calcul de la DL 50 est celle de BLISS (1) ; les calculs sont effectués par ordinateur IBM système CALL 360.

✱ RESULTATS :

Ils sont résumés dans le tableau et le graphe joints.

Par voie intrapéritonéale, C 103 a été administré à doses croissantes sous un volume constant de 20 ml/kg ; les dilutions étaient faites en eau distillée.

La mortalité s'établit dans les deux heures suivant l'injection pour ne plus évoluer durant les sept jours d'observation ; la dose léthale 50 est de:

$$14{,}33 \pm 0{,}43 \ (10{,}47 - 19{,}61) \ \text{ml/kg}$$

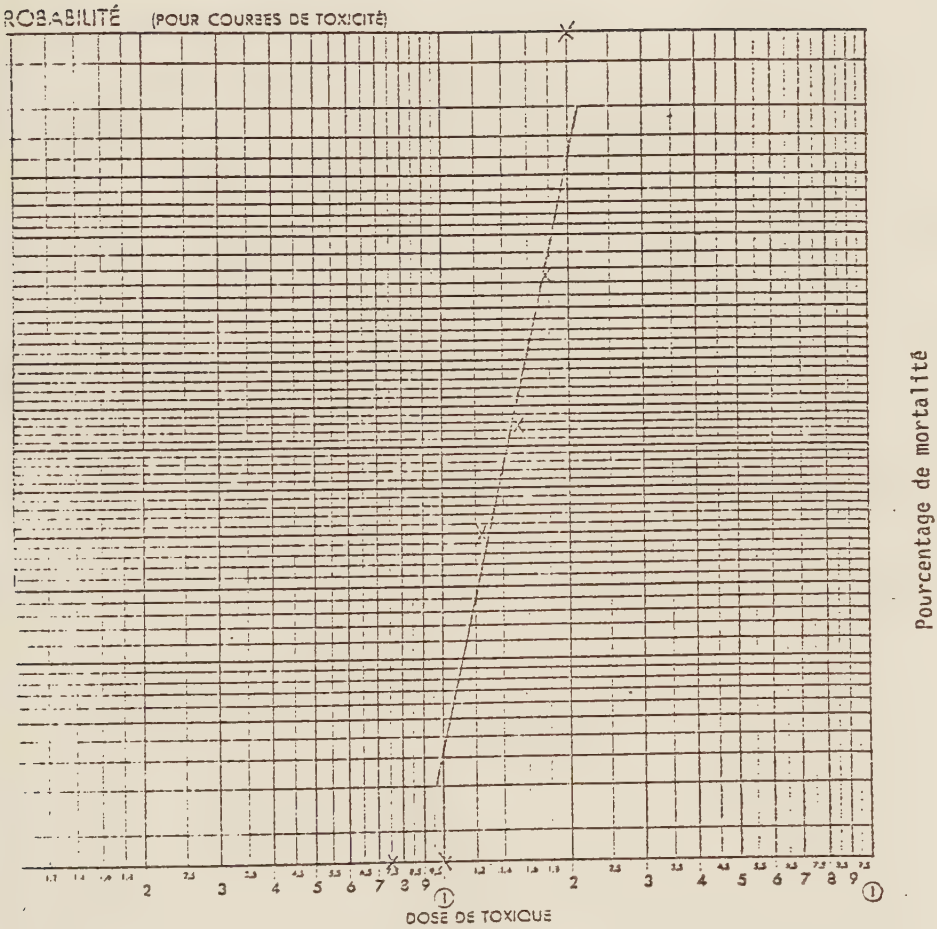
TOXICITE AIGUË - C 103

-SOURIS-

Voie	Dose ml/kg	N	Proportion de mortalité	Proportion de mortalité	DL 50 ml/kg
Intra-péritonéale	7,5	15	0/15	0	14,33 ± 0,43 (10,47 - 19,61) ml / kg
	10	20	0/20	0	
	12,5	20	6/20	30	
	15	40	22/40	55	
	17,5	20	17/20	85	
	20	20	20/20	100	

TOXICITE AIGUE - C 103

SOURIS



Voie intrapéritonéale DL 50 : 14,33 ± 0,43 ml/kg
(10,47 - 19,61)

b/- ETUDE CHEZ LE RAT

* PROTOCOLE :

Nous avons utilisé des lots homogènes de rats mâles et femelles de souche OFA, origine Sprague Dawley, en provenance d'IFFA-CREDO. Le poids corporel était compris entre 100 et 130 grammes.

Après une période d'observation de quatre jours, les animaux sont répartis par dix en boîte de makrolon.

Ils ont à leur disposition de la nourriture sous forme de bouchons (régime rats UAR n°103) et de l'eau de boisson à volonté.

La température est maintenue à 22° $\pm$ 1°C.

La méthode de calcul de la DL 50 est la même que celle utilisée précédemment.

* RESULTATS :

Ils sont résumés dans le tableau et graphes joints.

Par voie intrapéritonéale, C 103 a été administré à doses croissantes sous un volume constant de 20 ml/kg, les dilutions étaient faites en eau distillée.

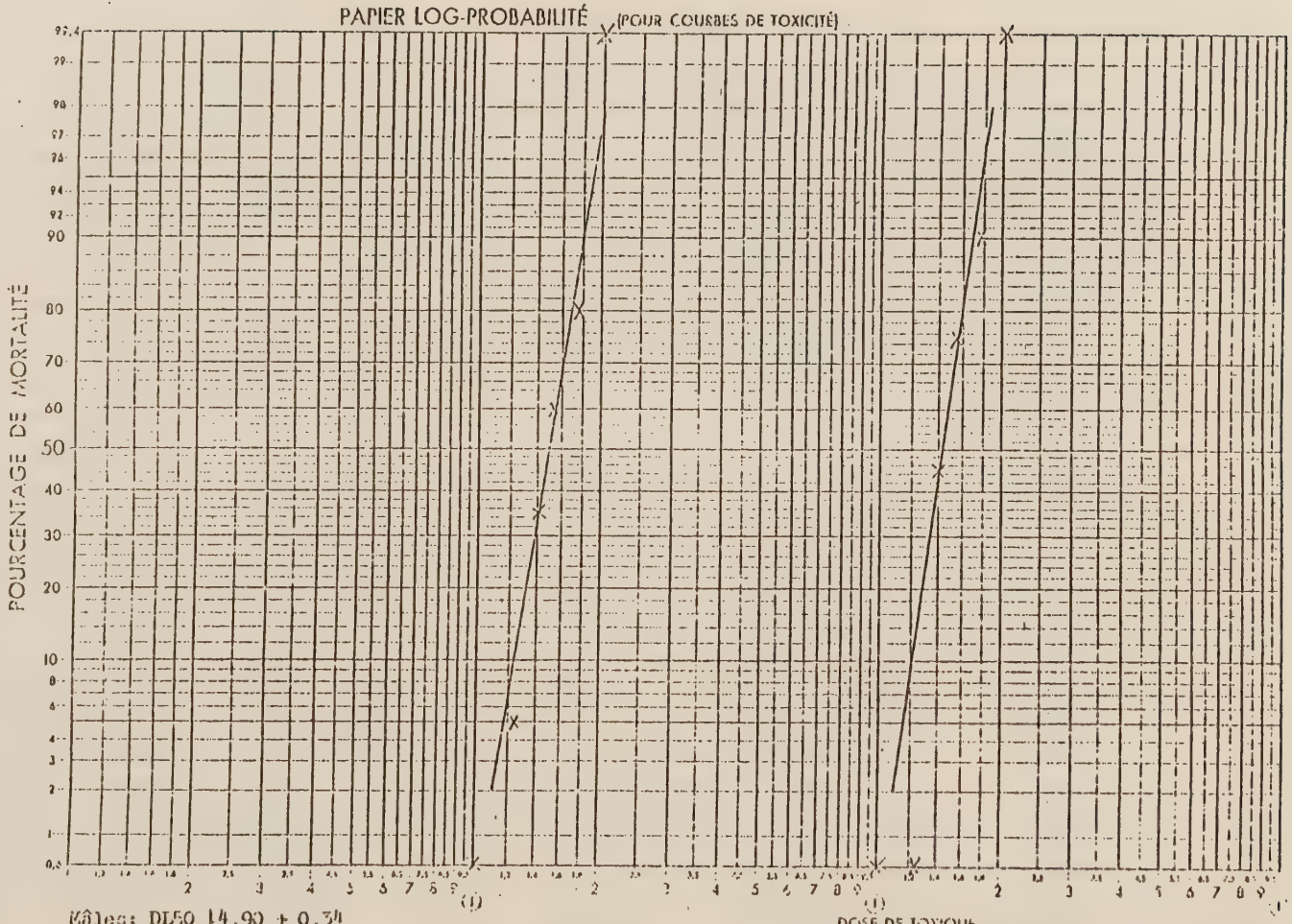
La mortalité s'établit dans les deux heures suivant l'injection pour plus évoluer durant les sept jours d'observation.

TOXICITE AIGUE - C 103

-RATS-

Voie	Sexe	Dose ml/kg	N	Proportion de mortalité	Pourcentage de mortalité	DL 50 ml/kg
Intra-péritonéale	Mâle	10	10	0/10	0	14,90 ± 0,34 (11,86 - 18,73)
		12,5	20	1/20	5	
		14	20	7/20	35	
		15	20	12/20	60	
		17,5	20	16/20	80	
		20	10	10/10	100	
	Femelle	10	10	0/10	0	14,32 ± 0,31 (11,72 - 17,49)
		12,5	20	0/20	0	
		14	20	9/20	45	
		15	20	15/20	75	
		17,5	20	18/20	90	
		20	10	10/10	100	

Voie intrapéritonéale



Mâles: DL50 14,90 ± 0,34
(11,86-18,73)ml/kg

Femelles : DL 50 14,32 ± 0,31

La dose léthale 50 est de .

- chez le mâle : 14,90 ± 0,34 (11,86 ± 18,73) ml/kg
- chez la femelle : 14,32 ± 0,31 (11,72 ± 17,49) ml/kg

La symptomatologie est caractérisée par un état léthargique entrecoupé de nombreux soubresauts.

2/ TOXICITE A MOYEN TERME CHEZ LE CHIEN

I - PROTOCOLE EXPERIMENTAL :

1.1-ANIMAUX:-

Nous avons utilisé 12 chiens de toutes races, répartis en trois lots, selon le schéma ci-joint ; leur poids était compris entre 9,8 et 24,3 kg. (A. RICO)

Ils sont maintenus par deux dans des boxes de 150 x 120 cm, dans un chenil ventilé et conditionné en température à 19°C.

Ils ont à leur disposition de la nourriture sous forme de granulés (Ets Robert Gorin - 37014 Tours) garantissant :

- au maximum :
  - .humidité..... 14 %
  - .matière minérale..... 9 %
  - .matière cellulosique..... 3,5 %
- au minimum :
  - .matières protéiques brutes.. 23 %
  - .matières grasses..... 6,5 %

1.2-TRAITEMENT :

Après une période d'adaptation d'une semaine, les animaux sont immatriculés et répartis en trois lots :

- Lot A :

4 chiens traités 1 fois par jour, 6 jours par semaine, pendant 30 jours, par C 103 injectable - Lot E.I.-, à la dose de 1 ml/Kg/j par voie intramusculaire (muscles lombaires) soit 2 DTJ.

- Lot B :

4 chiens traités 1 fois par jour, 6 jours par semaine, pendant 30 jours, par C 103 injectable- Lot E.I.-, à la dose de 0,75 ml.kg/j par voie intrapéritonéale soit 1,5 DTJ.

- Lot C :

4 chiens témoins.

Schéma expérimental

Lots	Boxes	N°	Sexe	Traitement
A	A 1	1	Femelle	1 ml/kg/jour voie intramusculaire Soit 2 DTJ
		2	Mâle	
	A 2	3	Femelle	
		4	Femelle	
B	B 1	5	Mâle	0,75 ml/kg/jour voie intrapéritonéale Soit 1,5 DTJ
		6	Mâle	
	B 2	7	Mâle	
		8	Mâle	
C	C 1	9	Mâle	Témoin
		10	Femelle	
	C 2	24	Femelle	
		25	Mâle	

D.T.J. : Dose thérapeutique journalière = 0,50 ml/kg/j.

1.3-EXAMENS REALISES :

1.3.1-Réaction des animaux :

- Contrôle des animaux tous les jours avant et dans l'heure suivant le traitement.

- Pesée individuelle chaque semaine à jour fixe sur bascule Testut à 0,1 kg.

- Manifestations cliniques : contrôle de l'état général, de l'activité, de la mortalité éventuelle. Caractères des fèces et des urines.

- En fin d'expérimentation : sacrification des animaux et autopsie.

1.3.2-Examen histologique :

1.3.2.1-Organes examinés :

- Foie, rein, rate, coeur, surrénale, thyroïde, gonades.

1.3.2.2-Technique d'étude :

- Fixation des organes au formol à 10%.
- Inclusion et coupe à la paraffine.
- Coloration de Lillie et Pasternak à pH 4.

1.3.3-Examens sanguins :

a- Numération globulaire et formule leucocytaire :
   -numération des éléments figurés du sang au Celloscope 401.
   AB-LARSLJUNGBERG and Co.
   -coloration des frottis par la méthode de May-Grünwald-Giemsa.

b- Hématocrite : microméthode.

c- Hémoglobine :
   -réaction à la cyanméthémoglobine.
   -Auto-Analyzer Technicon.

1.3.4-Examens biochimiques :

1.3.4.1-Bilan biochimique général:

a- Constantes sanguines diverses :

-Cholestérol total :

-réaction de Liebermann.

-Auto-Analyzer Technicon.

-Urée :

-réaction colorée au diacétyle monoxime.

-Auto-Analyzer Technicon.

-Glycémie :

-réduction de ferricyanure de potassium.

-Auto-Analyzer Technicon.

-Protéines totales :

-réaction colorée du Biuret.

-Auto-Analyzer Technicon.

-Créatinine :

-réaction colorée avec l'acide picrique en milieu sodique.

-Auto-Analyzer Technicon.

-Acide urique :

-réaction colorée par réduction d'un complexe phosphotungstique en un complexe phosphotungsteux.

-Auto-Analyzer Technicon.

-Bilirubine totale :

-formation d'azo-bilirubine.

-Auto-Analyzer Technicon.

-Chlore plasmatique :

-dosage par mercurimétrie.

-Auto-analyzer Technicon.

-Sodium et potassium :

-spectrophotométrie de flamme.

-Phosphore :

-réaction molybdeux-molybdique.

-Auto-Analyzer Technicon.

-Calcium :

-Spectrophotométrie d'absorptionaatomique.

b- Bilan hépatique :

-Transaminases sériques : S.G.O.T.
S.G.P.T.

.Test U.V. : "Biochemica Test Combination" (Boehringer) : méthode cinétique.

.Résultats exprimés en mU/ml.

-Phosphatase alcaline sérique :

.Technique au paranitrophénylphosphate : "Biochemica Test Combination" (Beehringer) : méthode colorimétrique cinétique.

.Résultats exprimés en mU/ml.

1.3.4.2-Bilan urinaire :

-Recherche des principaux éléments anormaux (bandelettes réactives) :

-albumine
-glucose
-sang
-corps cétoniques.

Les examens sanguins et biochimiques ont été faits au jour J0 début de l'expérimentation et J 30, au moment de la sacrification. Les animaux des lots A et B peuvent donc être considérés comme leurs propres témoins.

2. RESULTATS

2.1 - MORTALITE :

Aucune, en dehors du chien n°6.

Après sept jours de traitement, le chien n°6, traité par voie intrapéritonéale, présente de l'anorexie.

A la palpation, on observe une douleur de la paroi abdominale, principalement du côté gauche, avec oedème du fourreau.

Le 10ème jour, le chien est trouvé mort : à l'autopsie, on observe un abcès de la paroi abdominale et une péritonite.

Manifestement, la cause est un défaut d'asepsie lors d'une injection : le traitement ne peut être incriminé.

2.2 - COMPORTEMENT :

A l'injection intramusculaire, les animaux ne réagissent qu'en fin d'injection, par suite de l'importance du volume ; dans les trente secondes qui suivent l'injection, aucune douleur n'est manifestée. La tolérance locale est jugée bonne, par suite de l'absence de toute réaction locale, ni douleur, ni tuméfaction, ni chaleur.

A l'injection intrapéritonéale, les animaux ne manifestent aucune réaction.

Le comportement général des animaux n'est pas modifié par le traitement, quelle que soit la voie d'administration à l'exception cependant pour les animaux des lots A et B d'une diurèse accrue par rapport aux animaux du lot C.

2.3 POIDS CORPOREL :

Bien que les animaux soient adultes, on enregistre un gain de poids : en fin d'expérimentation, le pourcentage moyen d'augmentation de poids est de :

Evolution du poids corporel

Semaine	LOT A				LOT B				LOT C			
	n° I	n° 2	n° 3	n° 4	n° 5	n° 6	n° 7	n° 8	n° 9	n° IO	n° 24	n° 25
0	I3,3	24,3	I5,8	9,8	I3,I	I7,I	I7,8	I7,7	2I,6	I7,2	8,2	I8,4
I	I3,7	24,I	I6,2	9,5	I2,0	I5,2	I8,0	I9,I	20,6	I5,5	9,2	I8,7
2	I3,8	23,5	I8,2	9,5	I4,5	+	I8,7	I8,4	20,9	I6,6	I0,5	I9,5
3	I4,0	24,0	I8,3	9,6	I3,4		I8,0	20,6	2I,4	I8,2	II,7	I9,6
4	I3,8	24,0	I7,6	9,I	I4,5		I8,8	I9,0	2I,I	I8,5	I2,5	I9,6

- lot A I ml/kg/j I.M. + 2,05
- lot B 0,75 ml/kg/j I.P. + 7,59
- lot C Témoin + 9,63

2.4 RESULTATS HISTOLOGIQUES

2.4.1-LOT TEMOIN : (4 animaux)

-Foie : inflammation du S.R.E. hépatique non spécifique.

-Rein : chez deux animaux, lésions d'infarcti organisées, séquelles de processus infectieux anciens sans spécificité.

-Rate : normale.

-Coeur : normal.

-Thyroïde : au repos chez tous les animaux.

-Surrénale : activité fonctionnelle normale.

-Gonade : normale.

2.4.2-LOTS TRAITES A et B :

Chez les animaux traités, les divers organes montrent les mêmes caractères histologiques que chez les témoins avec notamment des images d'inflammation de type subaigu ou chronique, non spécifiques dans le foie et le rein.

III - DISCUSSION :

L'étude des résultats obtenus montre que les animaux traités avec le C 103 se sont comportés pratiquement dans tous les domaines comme les animaux témoins.

3.1-Réaction des animaux :

- Comportement des animaux : parfaitement normal dans les 3 lots.
- Mortalité : aucune mortalité ne peut être attribuée au produit administré.
- Manifestations cliniques : néant.
- Autopsie : l'examen anatomopathologique des organes digestifs, respiratoires, cardio-vasculaires, nerveux, urinaires et hématopoïétique n'a révélé pratiquement aucune lésion de type toxique chez tous les animaux.

3.2-Examens histologiques :

-Résultats comparables dans les trois lots.

3.3-Examens sanguins :

- On note une légère hyperleucocytose chez les animaux traités par rapport aux animaux témoins. Celle-ci est sans doute la conséquence d'une administration parentérale régulière pendant 30 jours.

3.4-Examens biochimiques :

Les bilans biochimiques sanguins, urinaires et en particulier enzymatiques ne laissent apparaître aucune modification des animaux des lots traités par rapport aux animaux du lot témoin.

En résumé et en conclusion, à la suite de cette étude réalisée chez le chien, nous pouvons dire que le C 103 administré quotidiennement pendant 1 mois :

- par voie intramusculaire à la dose de 1 ml/kg soit 2 DTJ
- par voie intrapéritonéale à la dose de 0,75 ml/kg soit 1,5 DTJ

a été très bien toléré par les animaux et n'a pratiquement révélé chez cette espèce aucun caractère notable de toxicité à moyen terme.

IV - EXPERIMENTATION PHARMACODYNAMIQUE CHEZ LE CHIEN

I - PROTOCOLE EXPERIMENTAL :

Les essais ont porté sur deux chiens mâles adultes de 21,8 kg (n°6) et 22 kg (n°7) anesthésiés au Nembutal (N.D.) à raison de 30 $ml.kg^{-1}$ I.V.. Les techniques mises en oeuvre pour chacun d'eux diffèrent par certains détails. (A. RICO)

1) CHIEN N°6 :

L'étude porte uniquement sur les effets d'injections I.V. du produit à doses croissantes. Les paramètres enregistrés sont :

. la pression artérielle et la fréquence cardiaque.

. la fréquence et l'amplitude des mouvements respiratoires (d'où calcul possible de volume minute).

. le débit urinaire par rhéographie grâce à un cathétérisme haut des uretères; la clearance à la créatinine (débit de filtration glomérulaire) sur les échantillons d'urine a été aussi réalisée.

2) CHIEN N°7 :

Après 2 essais par injection I.V. du C 103 effectués pour compléter ceux réalisés sur le chien n°6, le produit est administré en perfusion I.V. lente.

Deux paramètres supplémentaires sont étudiés :

. le débit cardiaque par la méthode de FICK.

. les variations du volume rénal au moyen d'un oncographe de ROY (tracé ascendant en cas de vasodilatation c'est-à-dire d'augmentation du volume rénal).

2 - RESULTATS :

Il convient de distinguer entre les effets :
- des injections rapides (totalité des essais sur le n°6 et sur le n°7).
- d'une perfusion itnraveineuse.

2.1-Injections intraveineuses :

Les doses indiquées se rapportent au poids total des animaux soit 22 kg.
La solution injectée correspond à une dilution au cinquième des échantillons mis à notre disposition.

2.1.1- 0,4 à 0,8 ml : 2 x 2 (4 essais)-graphique n°1 (sujet n°6)

La seule réponse notable concerne la pression artérielle ; dans un délai de 60 à 120 s. elle augmente de 6 à 8 mm Hg et retrouve sa valeur de base en 10 mn. Le débit urinaire est accru 30-40% : cette réponse rénale discrète apparait comme une conséquence normale des effets circulatoires. Aucun effet ventilatoire.

2.1.2- 1,6 ml:(2 essais) -graphique n°2 (sujet n°6)et n°5 (sujet n°

.La réponse cardiovasculaire est rapide et marquée : en 2mn 30 s. l'hypertension atteint son maximum, la fréquence cardiaque passe de 125 à 145-150. Sa disparition nécessite 20 à 25 minutes.

.Du point de vue rénal, on note une augmentation nette du débit urinaire (160%) de la filtration glomérulaire (80%) et du volume rénal.

.La respiration est peu modifiée : la légère diminution de la fréquence respiratoire observée au-delà de 3 mn est compensée par une augmentation de l'amplitude, de sorte que le volume minute reste constant.

2.1.3- 3 ml:(2 essais) -graphiques n°3 et n°7 (sujet n°6)

Les effets sont nets pour tous les paramètres étudiés :

.Pression artérielle : l'hypertension (sans bradycardie) atteint 70 mm Hg en 120-150 s. et se maintient 20 à 25 mn en moyenne.
La fréquence cardiaque est augmentée de 25-30% en 5 mn.

.La réponse rénale est spectaculaire (graphique n°7) : le débit urinaire est sextuplé dans un délai de 3 mn et se maintient à un niveau 3 fois plus élevé pendant plus de 15 mn. Il résulte avant tout d'une augmentation du taux de filtration glomérulaire comme le prouve la cinè-

tique des variations de la F.G. et la vasodilatation enregistrée par l'oncographe.
Cependant, la persistance d'un débit urinaire élevé (x3) au-delà de la 7ème minute, alors que la clearance à la créatinine est redevenue presque normale, suggère l'intervention d'un autre processus : une réduction de la résorption tubulaire (inhibition et/ou saturation des possibilités de résorption).

.Ventilation pulmonaire : réponse rapide puissante et soutenue.
A une phase initiale rapide (30 s.) au cours de laquelle on assiste à une augmentation immédiate de la fréquence et de l'amplitude respiratoire (180-200 % pour le volume minute) fait suite une période de 25-30mn. de stimulation : amélioration de 30% du volume minute à la 5ème minute et de 20% à la 15ème minute.

2.1.4- 6 ml : (2 essais) -graphique n°4

Bien que les effets soient très nets, ils ne présentent pas de progression par rapport aux doses précédentes.

.L'hypertension maximale n'est que de 90 mm Hg (en 2mn 30s.) et se maintient pendant 25 mn.

.Le débit urinaire, à la phase maximale n'est accru que de 14% par rapport à la réponse obtenue avec 3 ml.

.La ventilation pulmonaire est déprimée dans le même délai (volume minute de -8% de la 3ème à la 8ème minute).

L'interprétation de cette répon se "anormale" est certainement liée au fait que l'hypertension est telle que les mécanismes homéostasiques (réflexe sinocarotidien) se trouvent sollicités :ceci explique la bradycardie (réduction du clocher d'hypertension et de la polyurie prévisibles) ainsi que la légère dépression respiratoire.

Conséquences :

Le C 103 injectable est actif à des doses supérieures à 1,5 ml/20kg I.V.. Ses effets sont puissants sur les fonctions cardiovasculaires et rénales (polyurie) mais moins accusés sur la ventilation pulmonaire.
Il semble que des doses supérieures à 6 ml/20 kg I.V. présentent peu d'intérêt en raison de l'apparition de réactions compensatrices de l'hypertension.

2.2-Perfusion intraveineuse :

Sujet n°7 -graphique n°6- dose 6 ml diluée au 5ème administrée en 15 minutes.

Quel que soit le paramètre considéré, la réponse apparaît dans les 4 à 5 minutes qui suivent le début de la perfusion. Elle est moins accentuée qu'à la suite de l'injection intraveineuse, mais aussi plus durable: l'essai a été interrompu 1h 30 après le début de la perfusion(le réveil du sujet aurait nécessité une nouvelle injection d'anesthésique).

Les résultats chiffrés sont consignés dans le tableau ci-joint. Ils font état :

- D'une action prolongée du produit sur le plan circulatoire : l'augmentation du débit cardiaque (mesurable dans de bonnes conditions ici) l'amélioration de l'ondée et de l'index systoliques sont comparables à celles déjà observées avec la préparation administrable par voie buccale.

- L'effet respiratoire est lent à s'établir mais net et prolongé. Au-delà de 30 mn, l'amplitude des mouvements était telle que le dispositif enregistreur était saturé.

- La réponse rénale mérite une attention particulière. Le sujet utilisé présentait une néphrite chronique bilatérale+: elle est à rapprocher du faible débit urinaire de base et de l'absence d'oscillations systoliques sur le tracé de l'oncographe (seules les oscillations respiratoires sont nettement visibles).
Or, pendant et après la perfusion de C 103 injectable on constate :

1)- La réapparition des oscillations systoliques preuve formelle d'une vasodilatation rénale donc d'une meilleure irrigation (cf. flèche sur tracé n°3 du graphique n°6).

2)- Un accroissement du débit urinaire et de la filtration glomérulaire selon des modalités proches de celles déjà observées sur le sujet n°6.

Une conclusion s'impose : la perfusion C 103 améliore les conditions de travail rénal : elle paraît à cet égard plus efficace qu'une injectio unique.

+ adhérences multiples de la capsule, avec effondrements localisés de la corticale.

Tableau III : EFFETS CIRCULATOIRES, RESPIRATOIRES ET RENAUX OBSERVES CHEZ LE CHIEN ANESTHESIE APRES INJECTION INTRA-VEINEUSE DE C 103, SOLUTE INJECTABLE

Paramètres \ Temps	Base (1)	to (2) + 5mn	to + 15mn	to +30mn	to + 60mn	to + 90mn
Circulatoires						
N du coeur (mn^{-1})	120	150	150	140	135	125
Δ PA (mm Hg)	0	+23	+20	+15	+13	+10
Débit cardiaque ($ml.mn^{-1}$)	1710	1940	2280	2160	2050	1980
Ondée systolique (ml)	14,3	13	15,2	15,4	15,2	15 ,85
Index systolique($ml.kg^{-1}$)	0,68	0,62	0,73	0,74	0,72	0,75
Respiratoires						
N (mn^{-1})	7	7,5	10	12	9	10
Air courant (ml) (3)	350	380	390	470	450	440
Volume minute	2450	2850	390	4920	4050	440 0
Rénaux (4)						
Débit ($ml.kg^{-1}.m^{-1}$)	0,2	0,4	0,5	0,45	0,3	0,35
Clearance créatinine ($ml.mn^{-1}kg^{-1}$)	2	4,2	4,8	4,6	4	4,8

(1) Valeurs correspondant à 20 mn d'enregistrement
(2) to = début de la perfusion
(3) Conditions STPD
(4) Valeurs inférieures à la normale (cf. texte).

A la lumière de cette expérimentation pharmacodynamique, il apparaît que le C 103 sous forme injectable est une préparation douée d'une action analeptique, rapide et prolongée :

- qui ne s'accompagne pas de dépression secondaire,

- qui est surtout nette vis à vis des fonctions cardiovasculaires. L'effet respiratoire apparaît mieux quand on a recours à une perfusion lente.

- L'action rénale mérite d'être retenue puisqu'elle améliore nettement l'irrigation chez le sujet atteint de néphrite chronique.

- En cas d'injection rapide par voie veineuse, la posologie ne devrait pas excéder 0,15 à 0,20 ml/kg. Pour la perfusion lente ou la voie intrapéritonéale, les doses peuvent être augmentées.

GRAPHIQUES CONCERNANT L'EXPERIMENTATION

PHARMACODYNAMIQUE DU C 103 CHEZ LE CHIEN

DISCUSSION

De cette étude de toxicologie et de pharmacodynamie sur le C 103, Soluté injectable, on peut tirer les enseignements suivants :

1° Du point de vue de la toxicité aiguë, la DL 50 par voie intrapéritonéale du produit est de :

14,33 ± 0,43 ml/kg chez la Souris
14,90 ± 0,34 ml/kg chez le Rat mâle
14,32 ± 0,31 ml/kg chez le Rat femelle.

Chez ces deux espèces animales, cette toxicité est donc faible.

2° Du point de vue de la toxicité à moyen terme, le chien a bien supporté pendant 1 mois :

1 ml/kg/J par voie intramusculaire
0,75 ml/kg/j par voie intrapéritonéale.

Aucun accident toxique majeur n'a pu être mis en évidence à cette posologie.

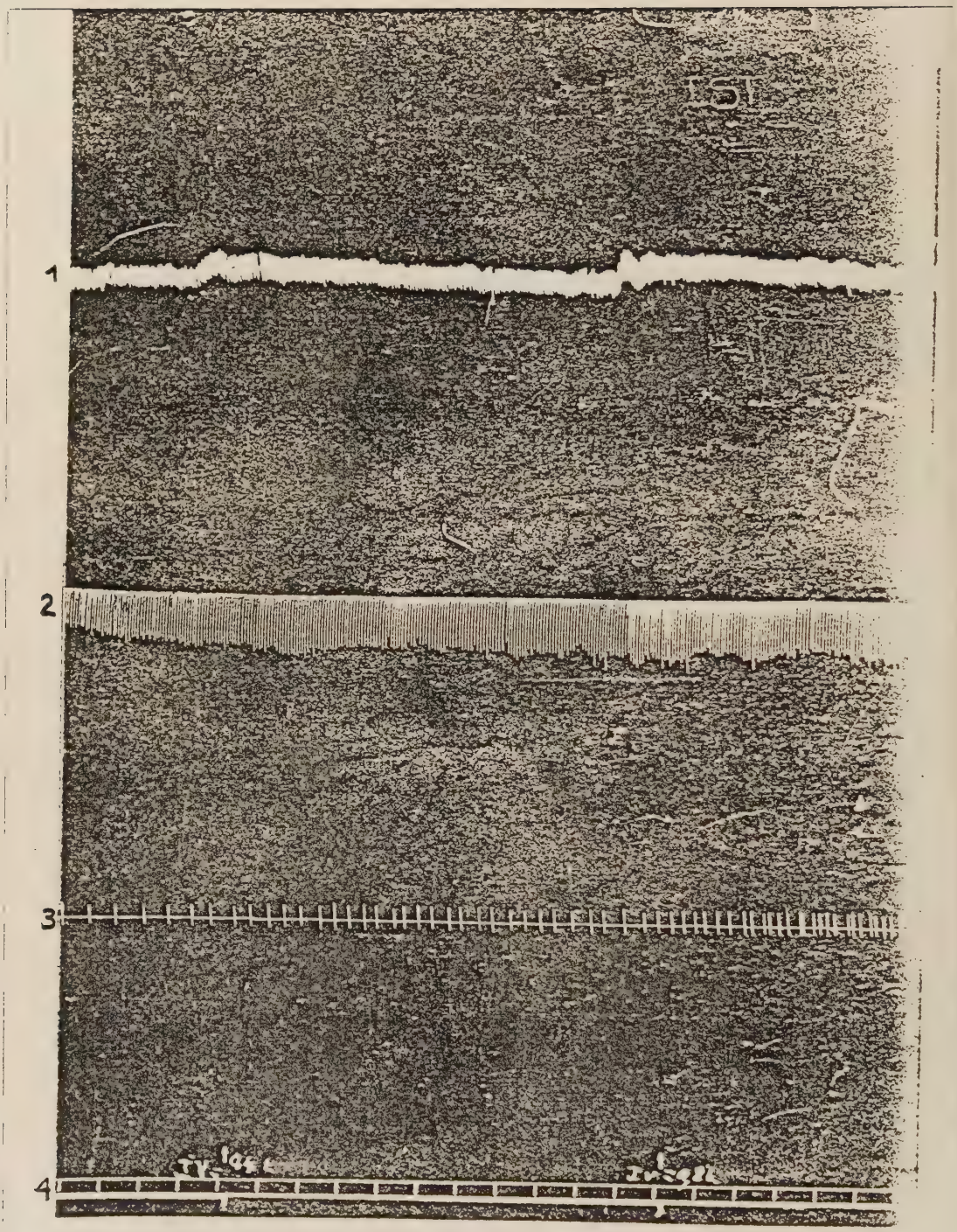
3° Du point de vue pharmacodynamique, le C 103, Soluté injectable, s'est révélé actif par voie veineuse à la dose de 0,20 ml/kg. Il a présenté une action analeptique puissante, rapide et prolongée sans dépression secondaire.

En résumé, compte tenu de sa faible toxicité et de son activité pharmacodynamique manifeste, le C 103, Soluté injectable apparaît comme une association heureuse utilisable, semble-t-il, sans restriction majeure au plan thérapeutique chez le chien.

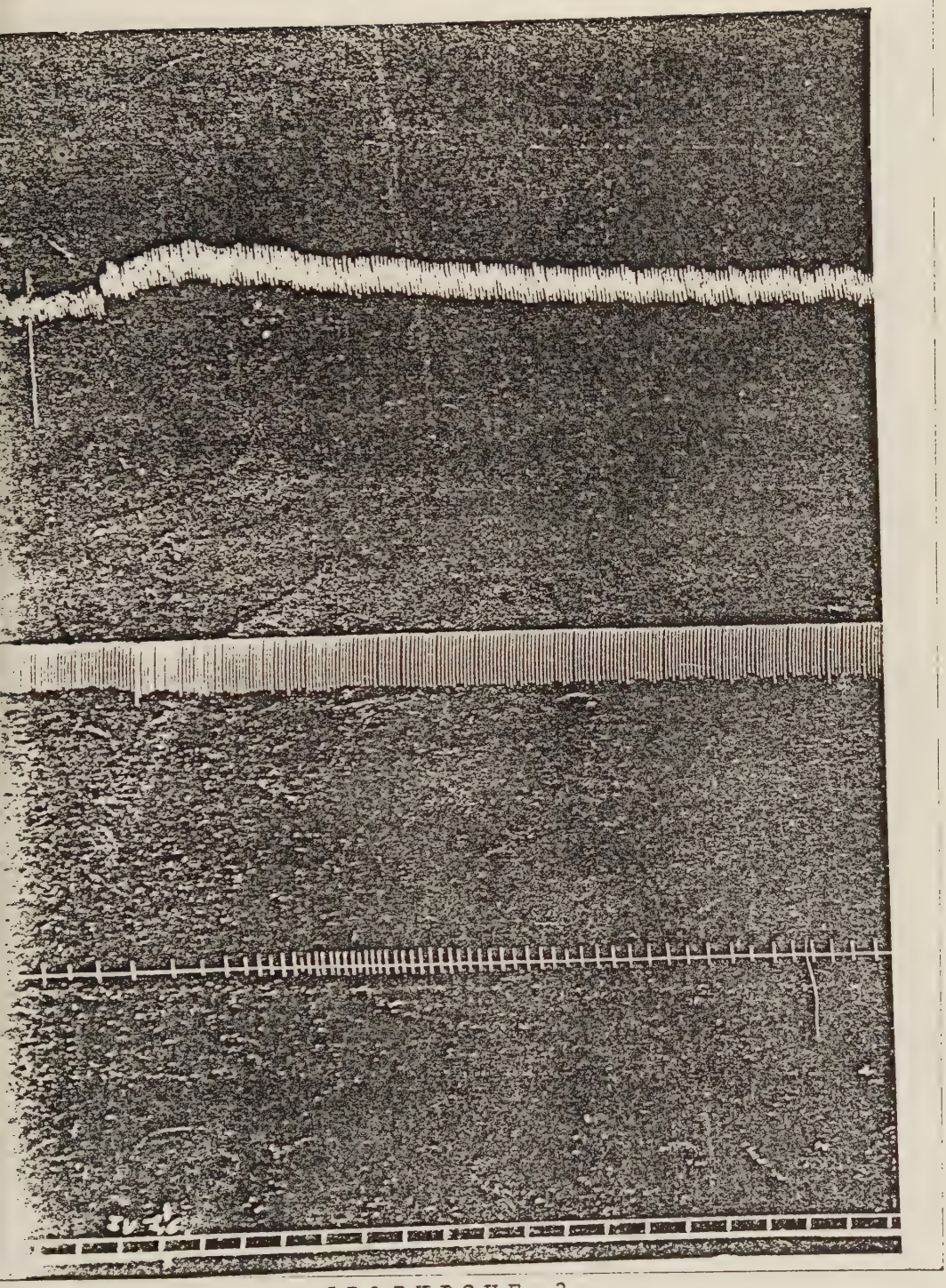
Légende des graphiques 1 à 4

De haut en bas :

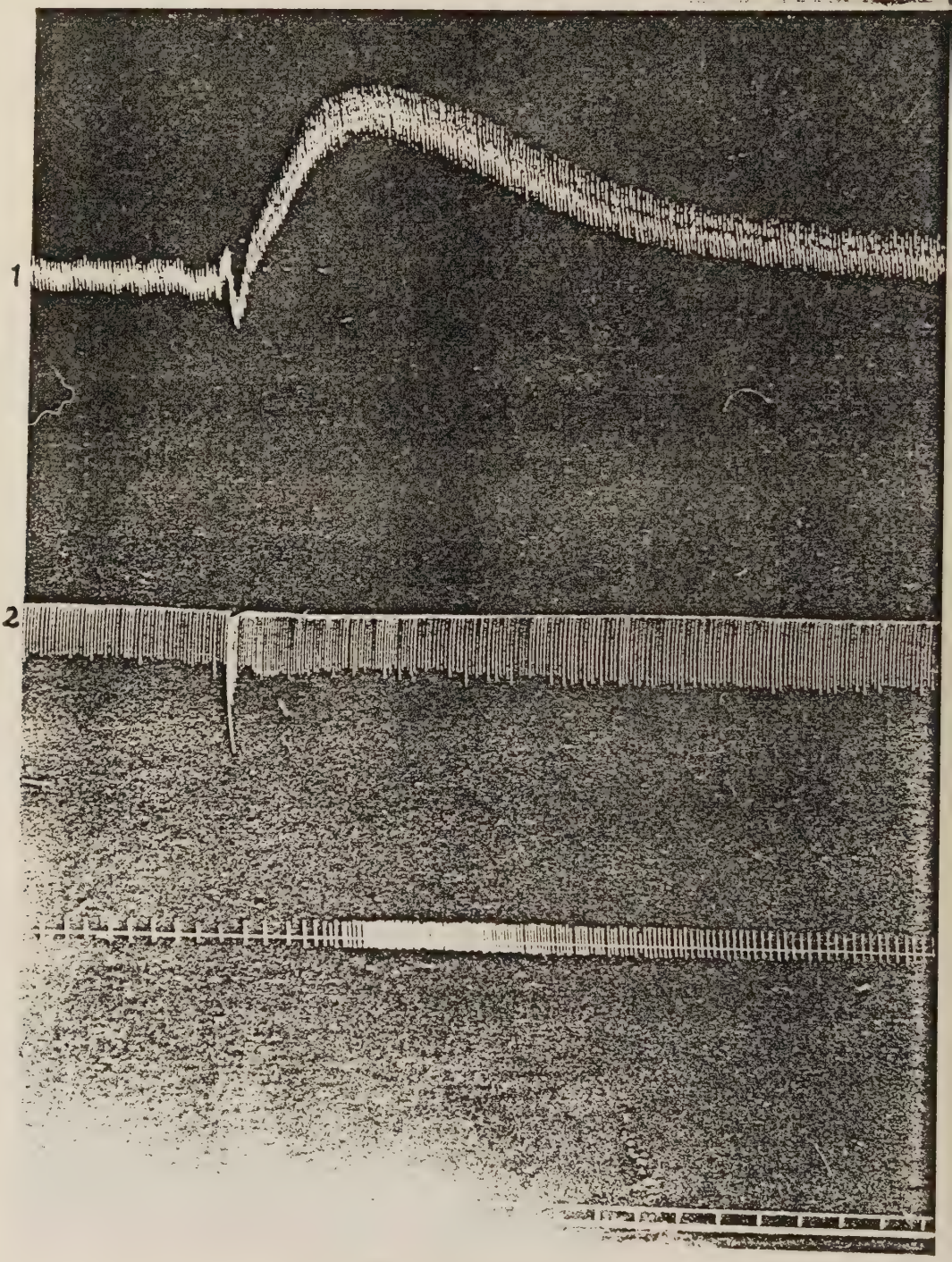
1) P.A (Valeurs de base 120-135 mm Hg)
2) Respiration
3) Débit urinaire
4) Base de temps (30 s)



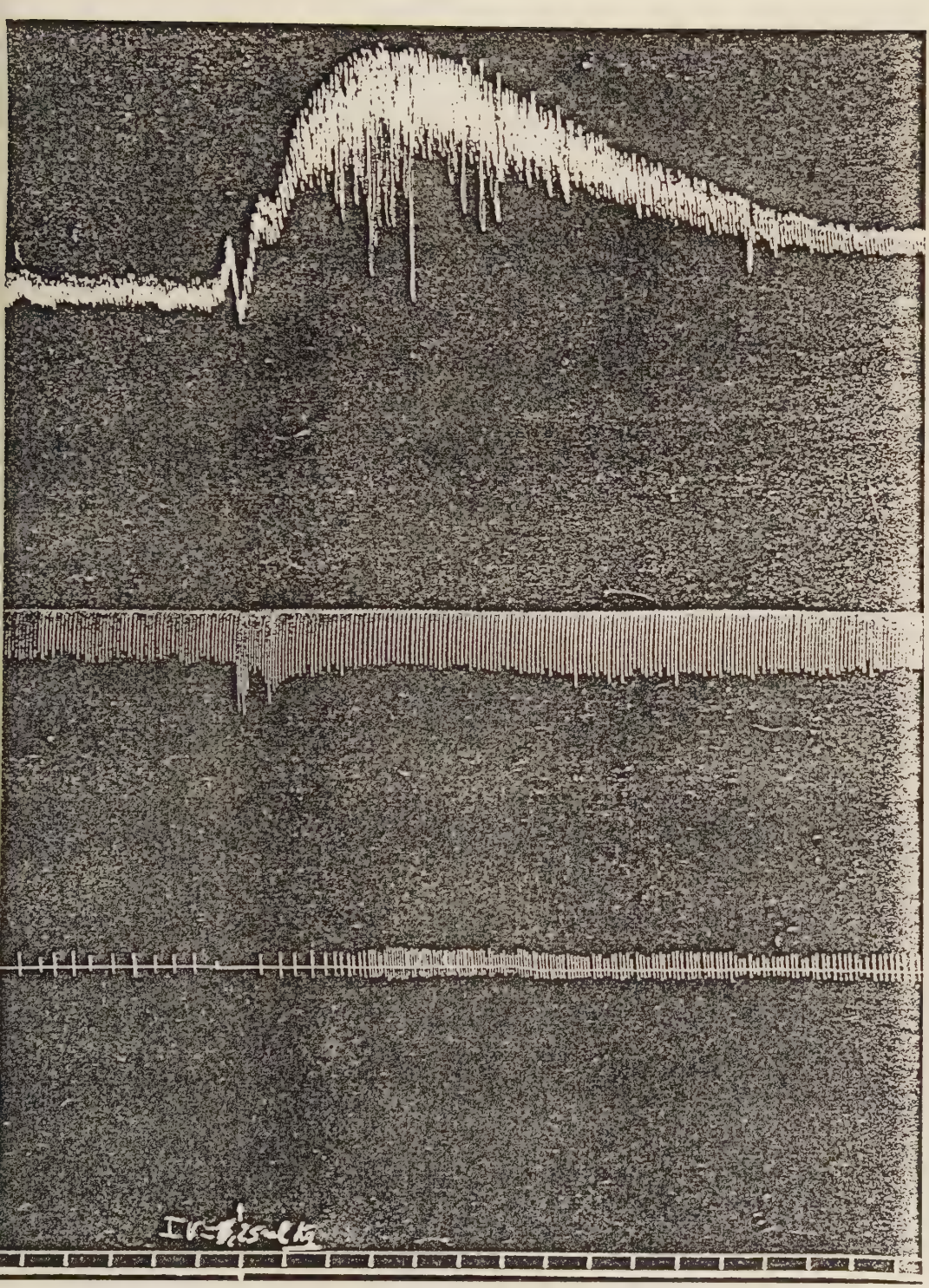
GRAPHIQUE 1



GRAPHIQUE 2



GRAPHIQUE 3



GRAPHIQUE 4

Graphique n°5 : Chien n°7

Effets d'une injection I.V. (Flèche) de 1,5 ml de C 103 sur :

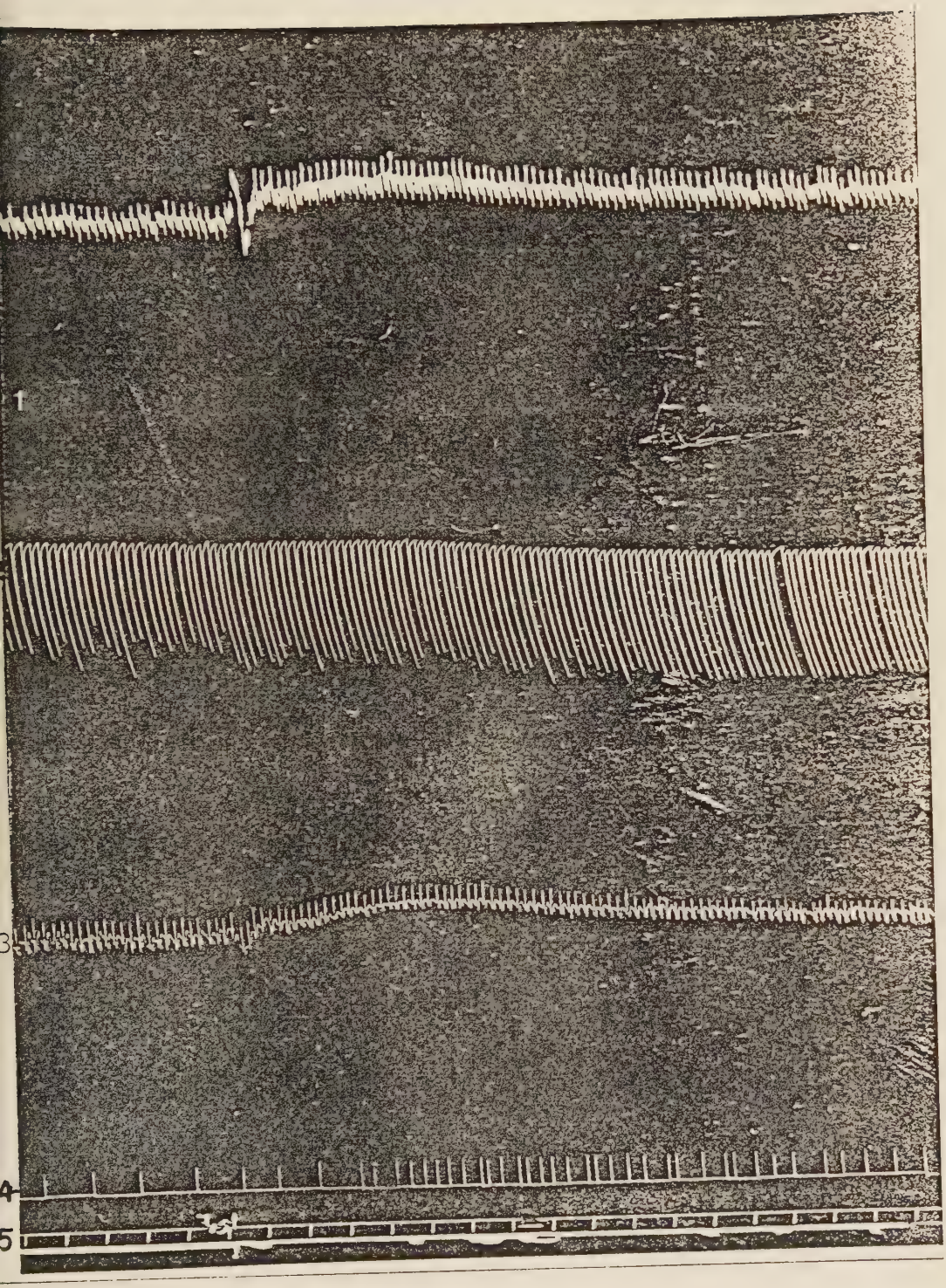
1) P.A (Valeurs 115-135 mm Hg)

2) La respiration

3) Le volume rénal

4) Le débit urinaire

5) Base de temps 30 s.



GRAPHIQUE 5

Graphique n°6 : (Chien n°7)

Effets d'une perfusion I.V de 6 ml de C 103 en 15 mn :

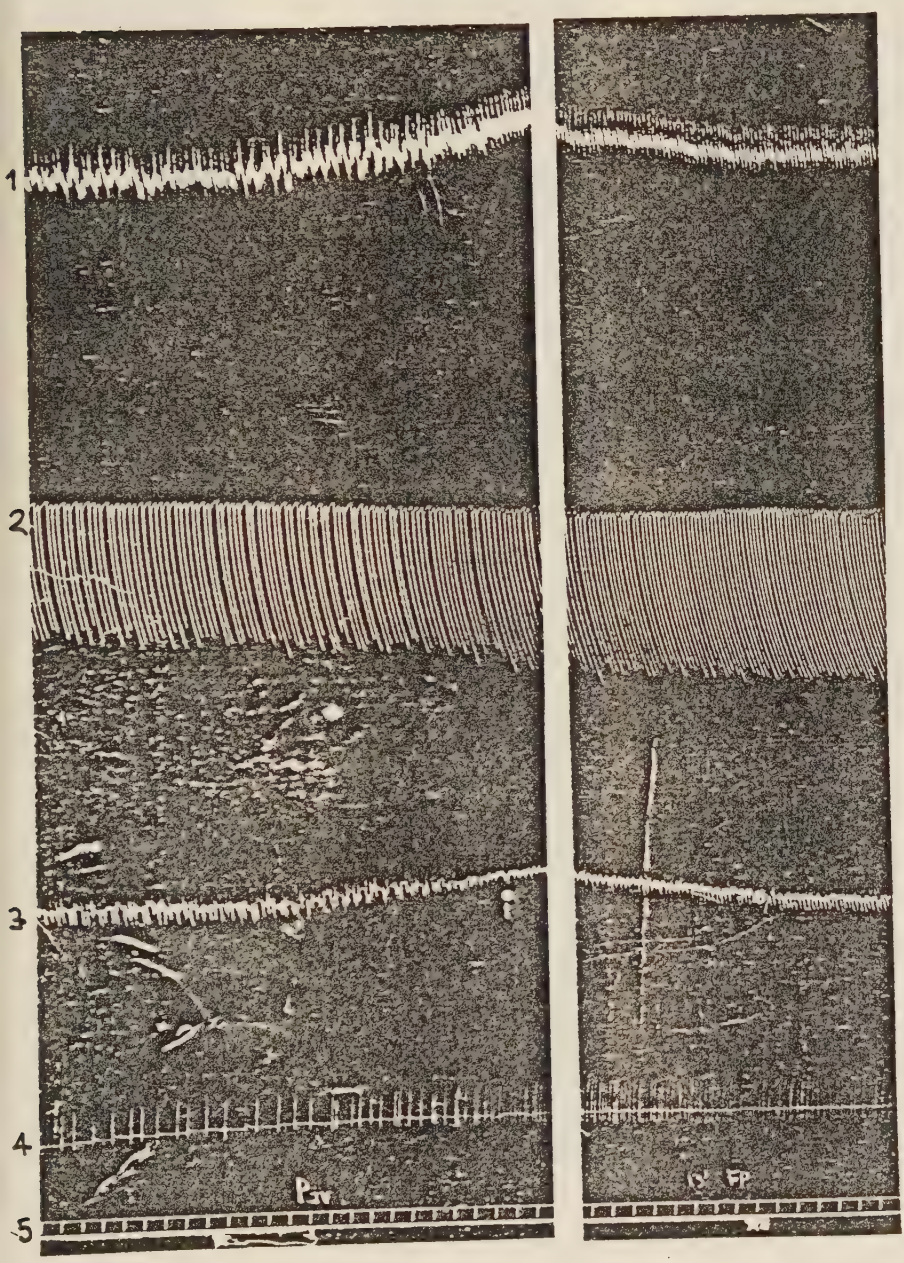
de haut en bas :

1) P.A (Valeurs de base 120-140 mm Hg.)
2) Respiration
3) Volume rénal
4) Débit urinaire
5) Base de temps 30 s.

15 = 15 mn après le début de la perfusion

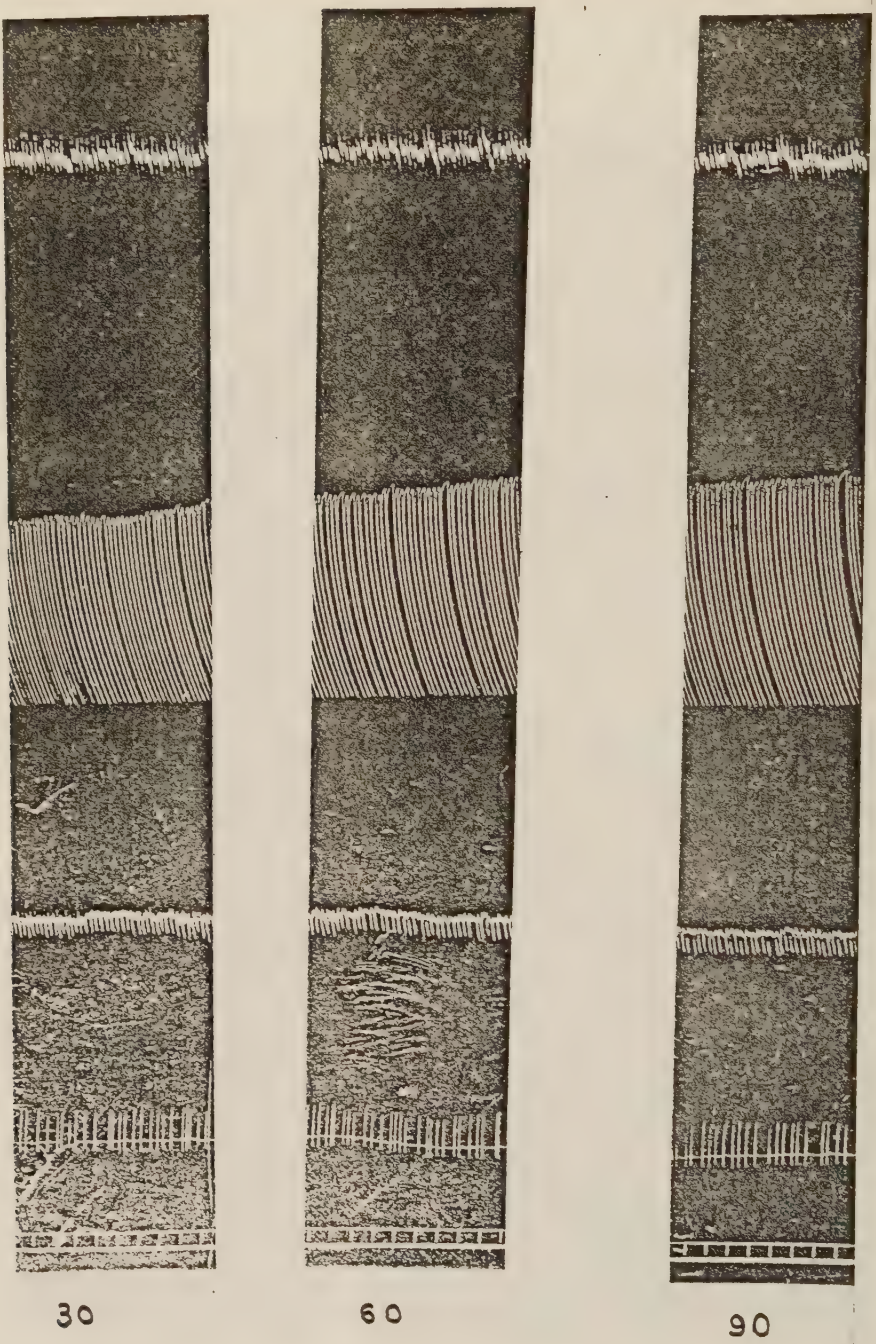
30 = 30 mn après le début de la perfusion, etc;;;

Noter sur le tracé 4, l'apparition d'un pouls rénal ample (flèche) témoin de la vasodilatation.

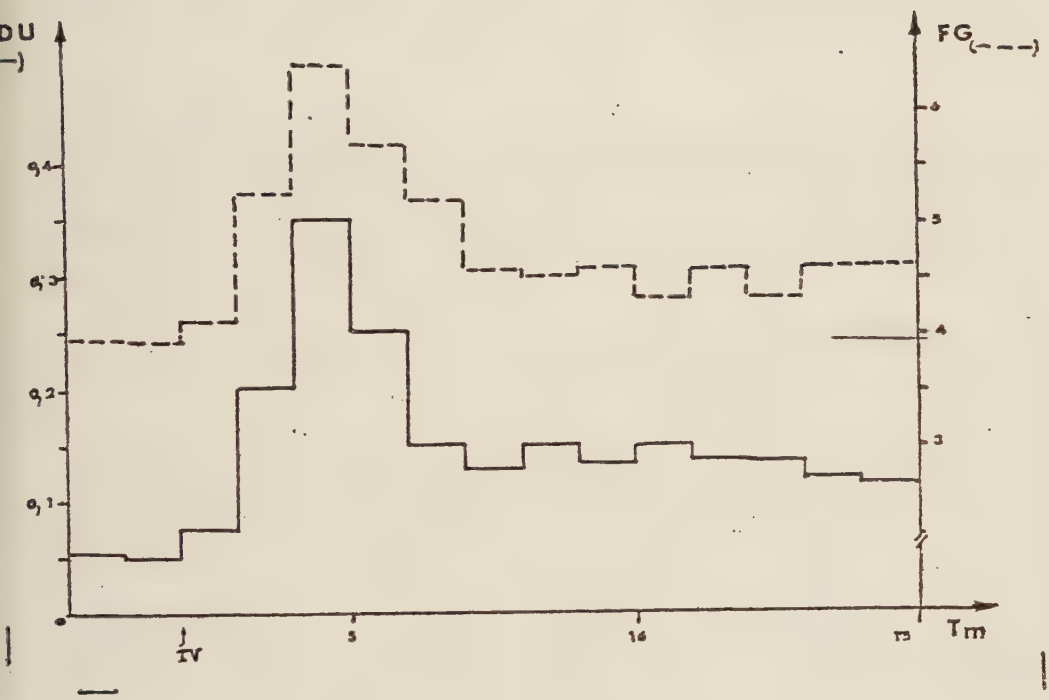


15

GRAPHIQUE 6



GRAPHIQUE 6 (Suite)



Graphique n° 7 : Effets sur le Débit Urinaire ($ml.kg^{-1}.mn^{-1}$) et la Filtration Glomérulaire ($ml.kg^{-1}.mn^{-1}$) d'une injection I.V. de 3 ml de C103 (chien n°6, mâle,20kg).

V - EFFETS PHYSIOLOGIQUES ET TOLERANCE DU C 103, SOLUTE INJECTABLE, CHEZ LE CHIEN SAIN ET VIGILE

Nous avons pu utiliser un lot de 7 chiens appartenant à l'Institut de Sérothérapie de Toulouse (IST) traités pendant 6 jours avec le C 103, Soluté injectable. Grâce à la courtoisie des services de Biochimie et Médecine de l'E.N.V.T., nous avons disposé de 3 cages à métabolisme.

1/ Matériel et méthodes

1.1 - Sujets traités

7 chiens d'une même portée, âgés de 9 mois, de race commune.

N°1	mâle	P = 10 kg
N°2	mâle	P = 13 kg
N°3	femelle	P = 16 kg
N°4	mâle	P = 15 kg
N°5	femelle	P = 13 kg
N°6	mâle	P = 16 kg
N°7	mâle	P = 15 kg

1.2 - Méthodes

Les chiens sont placés, d'une part dans leur chenil d'origine à l'I.S.T., et d'autre part dans les cages à métabolisme de l'E.N.V.T. .

Ils reçoivent leur aliment habituel (granulé U.A.R.) et de l'eau à volonté. Ces chiens sont répartis en trois lots :

- 1er lot : chiens n° 1, n° 2, n° 3, recevant le C 103 à la dose de 1 ml/kg/jour par voie sous cutanée
- 2ème lot : chiens n° 4, n° 5, n° 6, recevant le C 103 à la dose de 1 ml/kg/j par voie I.V.
- 3ème lot : chien témoin n° 7 non traité.

.../...

Un chien de chaque lot a été placé en cage à métabolisme (n° 2, n° 5, n° 7).

1.3 - Paramètres étudiés

- Paramètres biochimiques :

Des prises de sang à intervalle régulier ont permis de déterminer les taux sanguins suivants : urée, créatinine, glucose, sodium, potassium et chlore.

- Paramètres hématologiques :

Nous avons effectué 2 prélèvements pour déterminer l'hématocrite, les numérations d'hématies et leucocytes, la formule leucocytaire.

- Diurèse :

Appréciée sur les pensionnaires des cages à métabolisme par période de 24 heures. Quelques problèmes techniques nous ont privé de mesures à J + 1 et J0, sur les chiens n° 5 et n° 7.

- Clairance :

La mesure simultanée du taux sanguin et urinaire de la créatinine a permis de réaliser quelques clairances :

$$C = \frac{U \times V}{p}$$

U = concentration urinaire en mg/ml

V = volume urinaire en ml/mn .kg $^{-1}$

p = concentration plasmatique du produit en mg/l

2/ Résultats

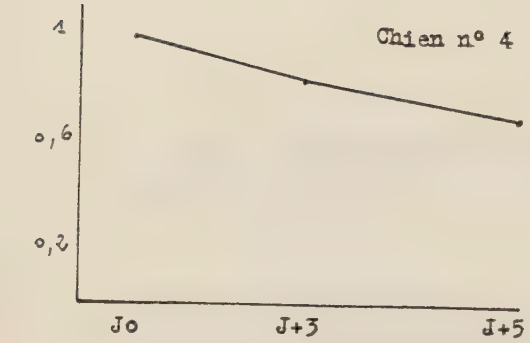
Ils sont présentés dans les tableaux IV et V, ainsi que sur les graphiques 3, 4, 5 et 6.

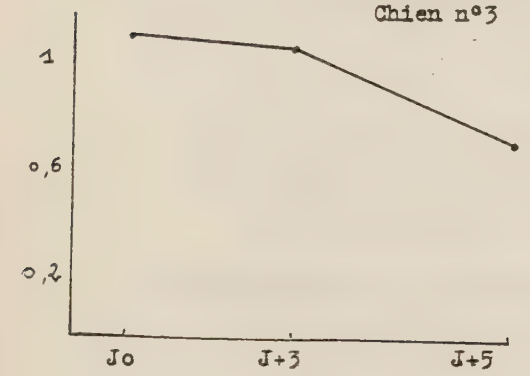
2.1 Au niveau sanguin

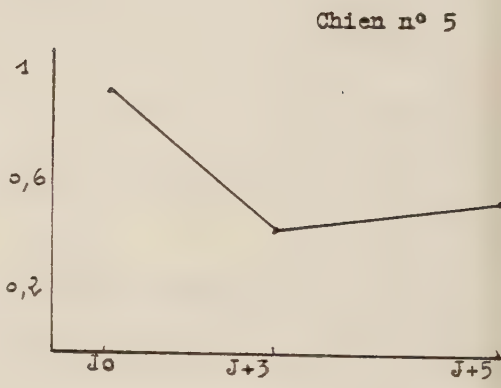
Les valeurs de l'urée et de la créatinine présentent les variations suivantes :

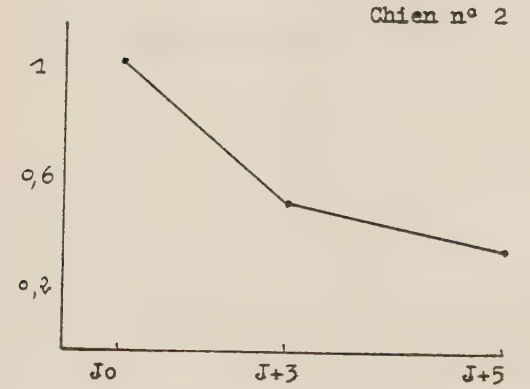
.../...

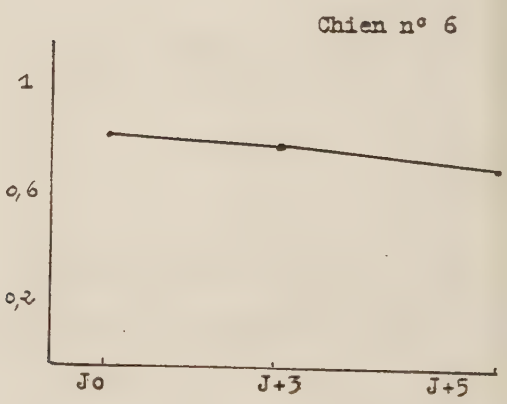
GRAPHIQUE 3 : VARIATIONS DE L'AZOTEMIE AU COURS DU tRAITEMEN EN GRAMME PAR LITRE.

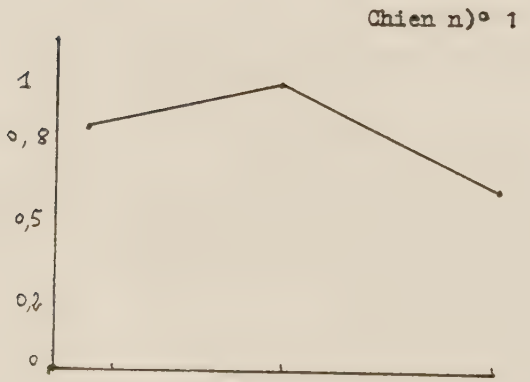


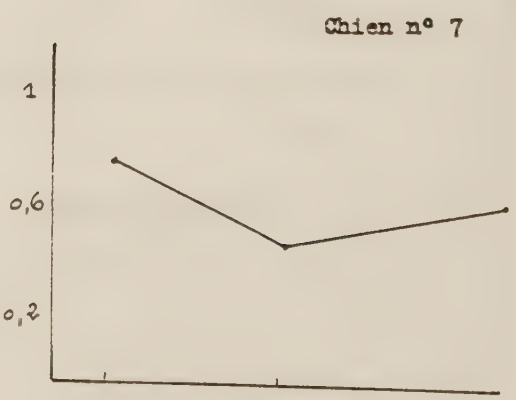




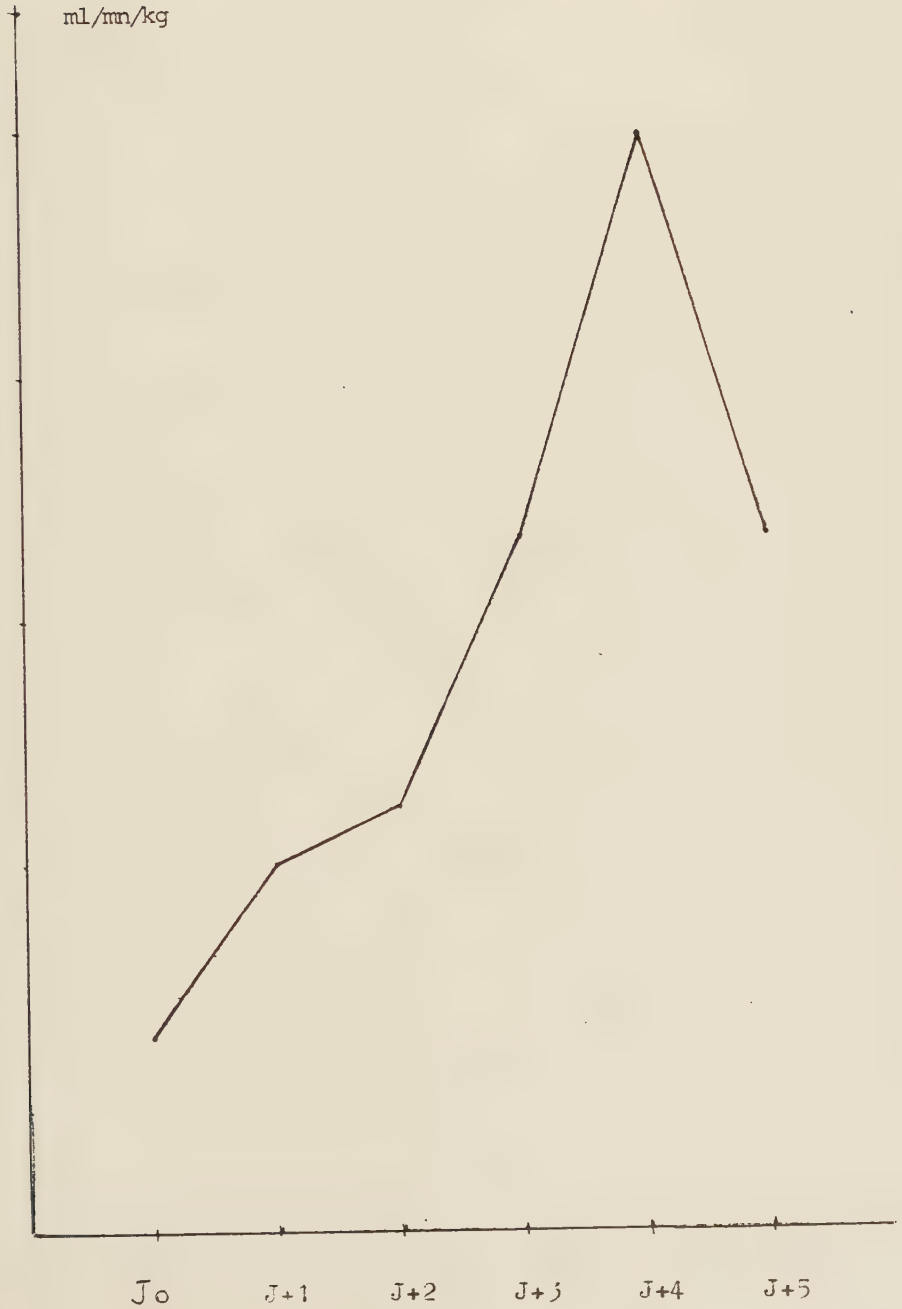






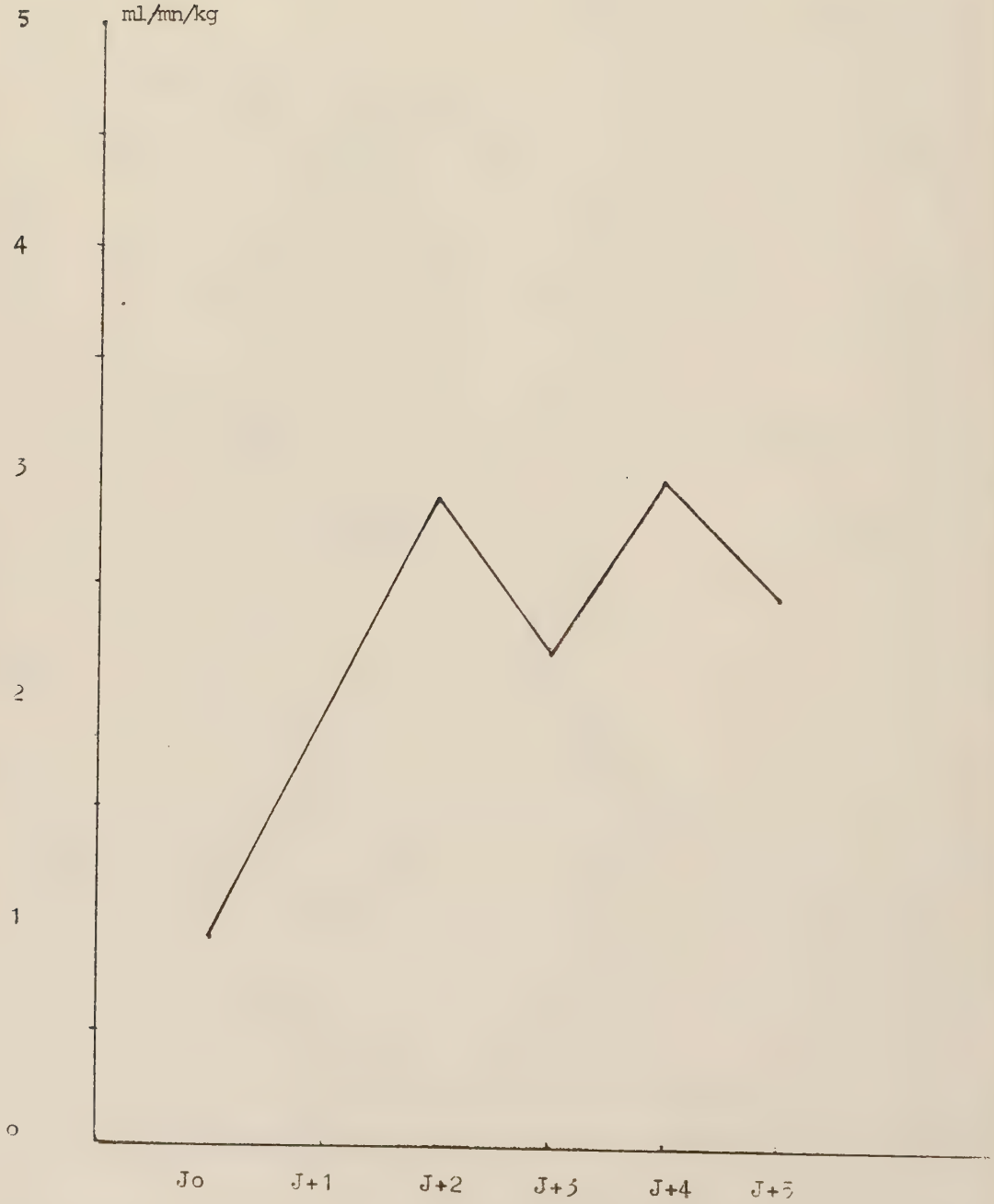


GRAPHIQUE 4 : CLAIRANCE CREATININE CHIEN N° 2



Graphique 5 : CLAIRANCE CREATININE

CHIEN N° 5



GRAPHIQUE 6 : CLAIRANCE CREATININE

CHIEN N° 7 (Témoin)

TABLEAU IV : EVOLUTION DE L'UREE SANGUINE, DE LA CREATININEMIE, DE LA GLYCEMIE ET DE L'IONOGRAMME PLASMATIQUE DU CHIEN SAIN ET VIGILE SOUS L'EFFET D'UN TRAITEMENT PARENTERAL

CHIEN N°	Intervalle de mesure	Urée g/l	Créatinine mg/l	Glucose g/l	Ionogramme		
					Na+ mEq/l	K+ mEq/l	Cl- mEq/l
1	J0	0,87	11	1,24	142	4,2	112
	J+2	1,02	32	n.d.*	n.d.	n.d.	n.d.
	J+5	0,64 (-27%)•	11	1,28	141	4,1	122
2	J0	1,05	17	1,20	144	4,4	118
	J+2	0,52	9	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	J+5	0,36 (-66%)	7 (-59%)	1,40	138	4,1	122
3	J0	1,10	18	1,10	139	4,6	118
	J+2	1,06	30	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	J+5	0,73 (-34%)	12 (-33%)	1,08	141	4,3	124
4	J0	0,98	12	1,42	139	3,9	114
	J+2	0,81	13	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	J+5	0,68 (-31%)	12	1,08	142	4,8	124
5	J0	0,95	15	1,48	141	3,8	110
	J+2	0,44	11	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	J+5	0,58 (-39%)	10 (-33%)	1,36	138	3,9	122
6	J0	0,83	13	1,40	140	4,2	108
	J+2	0,81	10	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	J+5	0,75 (-10%)	13	1,20	140	4,4	120
7	J0	0,79	11	1,34	141	4,3	110
	J+2	0,46	10	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	J+5	0,62 (-22%)	10 (-9%)	1,38	143	4,3	120

• Pourcentage de variation par rapport au J0

* n.d. Non déterminé

TABLEAU V : EVOLUTION DE L'UREE, DE LA CREATININE, DU VOLUME ET DU DEBIT URINAIRES, AINSI QUE DE LA CLAIRANCE DE LA CREATININE SOUS L'EFFET DU TRAITEMENT

Chien 2 voie SC P = 13kg	Urée urinaire g/l	créatinine urinaire g/l	volume urinaire par 24 h.	Débit ml/mn	Clairance créatinine en ml/kg/mn
J0	23,5 -	0,610 -	225 -	0,18 -	0,8 -
J+1	30,0 (x1,3)*	1,125 (x1,84)	175	0,12	1,5 (x 1,87)
J+2	35,5 (x 1,51)	0,750 (x1,22)	400	0,27	1,73 (x 2,16)
J+3	38,0 (x 1,61)	1,620 (x2,65)	420	0,29	2,8 (x 3,50)
J+4	38,5 (x 1,63)	1,520 (x2,5)	380	0,26	4,5 (x 5,62)
J+5	47,5 (x 2)	2,0 (x 3,25)	200	0,13	2,8 (x 3,50)
ien n° 5 oie IV = 13 kg					
J0	35	1,250	150	0,1	0,9
J+2	48 (x 1,37)	1,810 (x1,45)	300	0,2	2,8 (x 3,1)
J+3	47 (x 1,34)	1,830 (x1,46)	225	0,16	2,2 (x 2,4)
J+4	47,5 (x1,36)	2,0 (x 1,6)	275	0,19	2,9 (x 3,2)
J+5	47,0 (x 1,34)	1,97 (x1,58)	240	0,16	2,4 (x 2,7)
ien n° 7 émoin = 15 kg					
J+1	22,5	0,500	165	0,11	1,03
J+2	45 (x2)	2,05 (x4,1)	275	0,19	2,5 (x2,43)
J+3	46 (x2)	1,570 (x3,1)	320	0,2	2,3 (x2,23)
J+4	46 (x2)	2,040 (x4)	400	0,27	3,6 (x3,50)
J+5	36,5 (x1,6)	1,550 (x3,1)	410	0,28	2,8 (x2,72)

* Coefficient de variation par rapport au J0

- abaissement progressif de l'urémie chez les 7 chiens entre le J0 et le J+5 ; au J+5, l'abaissement est marqué chez 6 animaux sur 7 et compris entre 22 et 66 % de la valeur initiale. A noter que l'ensemble des animaux présentait une élévation notable de l'urée sanguine au début du traitement et comprise entre 0,79 et 1,10 g/l, sans répercusions cliniques.

- abaissement marqué de la créatinine sanguine chez 3 chiens sur 7 (n° 2, 3, 5) compris entre 33 et 59 % de la valeur initiale.

2.2 - Les valeurs de la glycémie et des ions Na^+, K^+ et Cl^- ne présentent pas de variations particulières.

2.3 - Au niveau urinaire, les concentrations de l'urée et de la créatinine augmentent d'une manière précoce et marquée au J+1. Ainsi, chez 3 chiens, le coefficient d'augmentation de l'urée urinaire varie entre 1,30 et 2 par rapport à la valeur initiale ; celui de la créatinine urinaire est plus élevé et compris entre 1,45 et 4,10. Dans les deux cas, l'augmentation est durable et observée jusqu'au J+5.

Le volume urinaire journalier s'élève dans 2 cas sur 3 dès le J+2 et atteint respectivement + 200 % et + 167 % de la valeur initiale.

Le débit urinaire semble rester relativement constant.

La clairance de la créatinine montre une élévation précoce dès le J+1 et très marquée puisque le coefficient d'augmentation moyen sur 5 jours varie entre 2,72 et 3,33 par rapport à la valeur du J0.

L'augmentation de ces 2 paramètres traduit l'émission d'une urine plus concentrée en urée et créatinine. La diurèse gagnerait en efficacité par augmentation du taux de filtration glomérulaire ou diminution de la réabsorption tubulaire.

.../...

4/ Effets annexes

a/- Par voie intraveineuse, l'injection rapide du C 103 est suivie de quelques signes particuliers tels que :

- hyperhémie des muqueuses conjonctivale et buccale en rapport avec l'élévation du débit carotidien
- tachycardie (+ 20 %) avec renforcement du pouls
- ptyalisme et mouvements de déglutition
- mouvements respiratoires amples.

Tous ces symptômes sont réversibles et disparaissent en 5 minutes environ.

b/- L'injection sous-cutanée ne s'accompagne d'aucun symptôme et est quasiment indolore.

c/- L'injection intramusculaire semble douloureuse.

Il résulte de ces observations que, chez le chien en bon état de santé, l'injection répétée de C 103 par voie intraveineuse et sous-cutanée se traduit pas un effet hypoazotémiant marqué avec baisse simultanée de l'urémie, de la créatininémie accompagnée d'amélioration de l'efficacité urinaire avec élévation de la concentration de l'urée urinaire et de la clairance de la créatinine.

.../...

T R O I S I E M E P A R T I E

ESSAI CLINIQUE COMPARATIF DU C 103, SOLUTE INJECTABLE ET DU LESPENEPHRYL CHEZ LE CHIEN INSUFFISANT RENAL

I - BASES LEGALES

- Loi sur la pharmacie vétérinaire n° 75-401 du 29 mai 1975 (J.O. du 30.05.79)
- Décret d'application n° 77-635 du 10.06.1977 (J.O. du 23.06.1977)
- Arrêté du 4 juillet 1977 (J.O. du 30.07.1977) relatifs au "Protocole applicable aux essais cliniques des médicaments vétérinaires". Cet arrêté précise au chapitre ler que :

"Les essais cliniques d'un médicament vétérinaire ont pour but de mettre en évidence ou de vérifier ses effets thérapeutiques, de préciser ses indications ou contre-indications par espèce, ses modalités d'emploi, ses effets secondaires éventuels et son innocuité dans les conditions normales d'emploi.

Les essais cliniques doivent être précédés d'essais toxicologiques et pharmacologiques suffisants effectués de préférence sur la ou les espèces de destination". On doit utiliser "des animaux témoins... et comparer les effets obtenus tant avec ceux d'un placebo qu'avec une absence de traitement et/ou avec celui d'un médicament déjà appliqué dont l'effet thérapeutique est connu. Tous les résultats obtenus, tant positifs que négatifs doivent être indiqués ... Ces résultats doivent être présentés en ayant recours à des critères qualitatifs ou conventionnels (système des croix)".

II - PRESENTATION ET BUT DE L'ESSAI

Il s'agit d'un essai comparatif de type pragmatique, visant donc à apporter une réponse sur le plan de l'application pratique : le produit est-il intéressant à utiliser ?

On comprendra donc que le but de l'essai étant la recherche d'un optimum pratique et non biologique, les conditions d'administration puissent être différentes dans chaque traitement. Ainsi, s'explique également la multiplicité des critères de jugement, que l'on apprécie globalement.

.../...

III - PROTOCOLE

A) Définition des sujets bons pour l'essai (BPE)

1°/- Les affections

Dans le but d'apprécier les effets du C 103 dans un laps de temps assez court, nous n'avons retenu que les poussées aiguës des néphropathies chroniques et les atteintes rénales aiguës ou subaiguës, secondaires à certaines maladies (piroplasmose, infections urinaires ... ont été exclus:
- les syndromes urémiques trop avancés (pour lesquels le pronostic était extrêmement sombre)
- les insuffisances rénales purement fonctionnelles (et en particulier celles liées à une deshydratation).

2°/- Les malades

. Chiens sans distinction d'âge, de race, de sexe
. Lieux de recrutement : consultations E.N.V.T. et clientèle privée
. Clauses d'exclusion : affection aiguë (piroplasmose, leptospirose).

Les animaux retenus sont affectés à chaque traitement C 103 ou Lespénéphryl par tirage au sort à l'aide de table de nombres au hasard avec équilibrage tous les quatre sujets.

B) Les traitements

1°/- C 103, Soluté injectable

. Dose quotidienne : 0,5 $ml.Kg^{-1}$ en 2 injections séparées de 8 à 12 heures
. Voie : sous-cutanée ou I.V.
. Durée : 6 à 10 jours.

2°/- LESPENEPHRYL (ND) choisi comme médicament de référence (témoin positif)

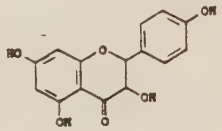
. Dose quotidienne 1 ml/kg^{-1} en 2 injections, I.V. ou I.M., soit environ 1 à 3 flacons. Nous avons jugé utile de rappeler ici quelques données concernant la composition et l'action du LESPENEPHRYL
. Durée : 6 à 10 jours

.../...

2.1 - Structure chimique

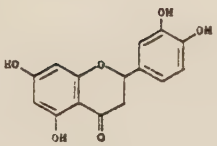
. Substance extraite d'une papillonacée : Lespeza capitata qui renferme plusieurs dérivés flavoniques responsables de l'activité diurétique avec, par ordre d'importance :

- la Lespédine : (HATTORI, 1940)



Kaempferol 3-7 diarhamnoside ou
Kaemferitrine

- l'eriodictyol



2.2 - Toxicité

Faible puisque la dose DL 50 est de 32 ml/kg et qu'aucune toxicité tant subaiguë que chronique n'a été mise en évidence.

2.3 - Mode d'action

On ne le connaît pas précisément, mais on prête à ce médicament :

- une action sur les vaisseaux : diminution de la perméabilité capillaire, mais augmentation de la résistance capillaire de longue duée (48 heures)

- une action rénale (HALPERN, 1953) :

+ brève vasoconstriction suivie d'une vasodilatation durable, ce qui expliquerait son action diurétique (voisine de celle des bases xanthiques, théophylline, théobromine, mais plus durable),

.../...

+ action hypourémiante : mise en évidence par HALPERN sur le lapin, mais encore inexpliquée (THOMAS, Thèse 1970)

3/ Traitements adjuvants

. Ils sont limités au strict minimum
. Le régime alimentaire est souvent commun à tous les malades, ceux-ci étant hospitalisés ou anorexiques

C) Critères de jugement de l'effet thérapeutique

Nous avons retenu plusieurs critères quantitatifs et qualitatifs regroupés dans une fiche individuelle d'observation clinique (cf. ci-après).

Cette fiche suit la démarche sémiologique classique, et envisage successivement l'interrogatoire du propriétaire, l'examen clinique et les examens complémentaires d'urine et de sang.

Enfin, nous avons consacré quelques lignes à l'examen cardiaque en vue d'éventuels effets secondaires compte tenu de la composante tonicardiaque du C 103

Discussion des critères

. Les critères qualitatifs utilisent le système conventionnel des croix (+, -).

. Les critères quantitatifs concernent les données biochimiques sanguines et plus particulièrement azotémie, créatininémie. Ces 2 valeurs constituent une bonne appréciation de la fonction rénale et dans l'évolution d'une néphropathie, leur cinétique prend une bonne valeur pronostique, sinon diagnostique. Certains affirment qu'elles sont sujettes à trop de variations

.../...

extrarénales pour être utilisables (DELMAR 76) et préfèrent apprécier la clairance créatinine. Il est vrai que la clairance de la créatinine est un témoin sensible et précoce du dysfonctionnement rénal.

Dans la plupart des cas avancés d'insuffisance rénale, l'élévation même de l'azotémie et créatininémie rend la recherche des clairances quasiment superflue.

IV - RESULTATS

1°/- Constitution des lots de traitement

14 chiens, 10 mâles et 4 femelles, d'âge compris entre 2 et 14 ans, ont été mis en essai et répartis au hasard entre les 2 lots de traitement, à raison de 7 chiens par lot, soit :

- lot traité par C 103 injectable, 5 mâles et 2 femelles
- lot traité par le Lespénéphryl, 5 mâles et 2 femelles

2°/- Anamnèse

Les antécédents pathologiques connus préalables à la consultation et à l'institution du traitement étaient les suivants :

- lot C 103 injectable
  - leischmaniose : 1 cas (n° 1)
  - piroplasmose antérieure : 3 cas dont un compliqué d'insuffisance hépatique (n° 2, 4, 7)
  - néphrite aiguë : 1 cas (n° 5)
  - gastro-entérite : 1 cas (n° 6)
- lot Lespénéphryl
  - piroplasmose : 3 cas (n° 1, 2, 7) dont un (n° 2) compliqué d'insuffisance rénale chronique

.../...

- uréthrostomie : 1 cas (n° 5)
- insuffisance cardiaque : 1 cas (n° 6)

3°/- Symptomatologie clinique et diagnostic

La symptomatologie objectivée à l'examen clinique comportait dans tous les cas :

- de l'abattement ou de l'asthénie,
- de l'anorexie,
- des vomissements : 6 cas
- de la diarrhée : 2 cas
- de l'oligurie : 3 cas
- l'existence d'une cardiopathie concomittante dans 3 cas, avec présence d'un souffle systolique d'insuffisance nitrale ; l'un était antérieur à l'atteinte rénale, les 2 autres étaient fonctionnels et liés à l'anémie et à la tachycardie
- l'existence d'une anémie chez 6 chiens, séquelle de piroplasmose antérieure.

Ces signes correspondaient à l'expression clinique d'une perturbation de la fonction rénale liée à :

- une insuffisance rénale proprement dite : 6 cas allant du stade de l'insuffisance rénale aiguë à l'insuffisance chronique décompensée accompagnée dans 2 cas d'insuffisance hépatique (insuffisance hépato-rénale). L'un des cas était en relation avec une insuffisance cardiaque.
- une néphrite aiguë ou chronique (7 cas) en relation dans deux cas avec une piroplasmose antérieure et à caractère urémigène dans deux cas.

4°/- Examens biochimiques et urinaires (cf. Tableaux VI)

Le dosage de l'urée sanguine et de la créatinine sérique montraient les faits suivants :

- lot C 103 injectable : urémie initiale (J0) élevée comprise entre 0,5 et 2,13 g/l, créatininémie initiale comprise entre 9 et 30 mg/l également élevée.

.../...

- lot Lespénéphryl : urémie initiale (J0) comprise entre 0,67 et 2,25 g/l et créatininémie initiale entre 15 et 55 mg/l

L'examen des urines montrait la présence d'une protéinurie à ++ dans 4 cas.

5°/- Examens hématologiques

La numération des éléments figurés, hématies et leucocytes a montré dans 2 cas des valeurs abaissées du nombre des globules rouges, chienne n° 7 du lot C 103 ($3,8 \times 10^6/mm^3$) et chien n° 1 du lot Lespénéphryl ($2,16 \times 10^6/mm^3$) traduisant une anémie marquée. La chienne n° 7 du lot C 103 présentait également une hématocrite élevée, signe d'une hémoconcentration. Les paramètres tels que glycémie et ions Na+, K+ étaient peu modifiées.

6°/- Effet des traitements appliqués

L'effet des 2 traitements appliqués, C 103 injectable et Lespénéphryl, doit être considéré en tenant compte de l'évolution de l'état général, de la survie des animaux, et de l'évolution de 2 constantes sanguines, urémie et créatininémie.

a/ effet du C 103 injectable

. comportement général : dans 5 cas sur 7, il a été noté une amélioration de l'état général avec diminution de l'abattement, accompagnée de l'anorexie et des vomissements

. Survie des animaux : 6 animaux sur 7 (85,7 %)ont survêcu, un seul est mort (n° 6)

. Urémie, créatininemie (Tableau VI) : en excluant la chienne n° 7, la valeur moyenne de l'urée sanguine s'est abaissée de 1,28 g/l à 63 g/l, soit une baisse moyenne de 51 % (écarts : - 25 %, - 57 %) ; la valeur moyenne de la créatininémie est passée de 19 mg/l à 11 mg/l, soit une baisse moyenne de 42 % (écarts : + 20 %, - 83 %).

.../...

TABLEAU VI : Evolution comparée de l'urée sanguine, de la créatinine sérique et issue finale des 2 groupes de chiens traités par le C 103 injectable et le Lespénéphryl.

Traitement	Chien n° (âge)	Sexe	Urée sanguine g/l			Créatinine sérique mg/l			Issue finale
			JO	J+6	Δ* %	JO	J+6	Δ* %	
C 103 injectable	1 (5 ans)	♂	2,13	0,92	- 57	26	18	-31	Amélioration
	2 (2 ans)	♀	0,65	0,48	- 26	10	12	+20	Stationnaire
	3 (13ans)	♂	0,64	0,42	- 34	15	11	-27	Amélioration
	4 (6 ans)	♂	1,40	0,69	- 51	13	9	-31	id
	5 (6 ans)	♂	1,68	0,40	- 76	30	5	-83	id
	6 (14 ans)	♂	1,20	0,90	- 25	20	13	-35	id
	7 (11 ans)	♀	(0,50)	(1,80)		(9)	(40)		Mort
	Moyenne		1,28	0,63	- 51	19	11	-42	
Lespénéphryl	1 (11 ans)	♂	2,25	1,23	- 43	55	41	-25	Amélioration
	2 (7 ans)	♂	(1,40)	(5,90)		(17)	(31)		Mort
	3 (7 ans)	♂	0,67	0,35	-48	15	7	-53	Amélioration
	4 (14 ans)	♀	(1,40)	(1,90)		(33)	(40)		Mort
	5 (4 ans)	♂	1,31	0,61	-53	15	11	-27	Amélioration
	6 (9 ans)	♂	(1,04)	(1,50)		(19)	(15)		Mort
	7 (9 ans)	♀	1,76	0,95	-46	26	17	-34	Amélioration
	Moyenne		1,50	0,78	-48	28	19	-32	

* Δ = différence en pourcentage par rapport au JO

b/- Effet du Lespénéphryl

. Comportement général : dans 4 cas sur 7, l'amélioration a été nette et de même type que celle précédemment observée

. Survie des animaux : 4 animaux seulement sur 7 (57 %) ont survécu, 3 sont morts

. Urémie, créatininémie : en excluant les 3 animaux morts, la valeur moyenne de l'urée sanguine a varié de 1,50 g/l à 0,78 g/l, soit un abaissement moyen de 48 % (écarts : - 43 %, - 53 %) ; la valeur moyenne de la créatininémie a évolué de 28 mg/l à 19 mg/l, soit une baisse moyenne de 32 % (écarts : - 25 %, - 53 %).

Il résulte de ces résultats que les 2 médicaments C 103 injectable et Lespénéphryl ont une action favorable dans le traitement de l'insuffisance rénale du chien, en rapport avec une action hypoazotémiante nette objectivée par une baisse sensible et simultanée de l'azotémie et de la créatinémie. Néanmoins, et dans les limites de l'essai réalisé, le C 103 injectable semble se distinguer du Lespénéphryl par une action plus régulière, en tout cas plus marquée sur l'amélioration du tableau clinique et sur la survie des animaux.

Il est intéressant de noter, bien que les voies retenues aient été différentes, sous-cutanée ou intraveineuse pour le C 103 injectable, intramusculaire ou intraveineuse pour le Lespénéphryl, que l'injection sous-cutanée du C 103 n'a été suivie d'aucune réaction douloureuse, alors que l'injection i.m. du Lespénéphryl a été suivie de douleur dans 3 cas (chiens n° 3, 4 et 7).

.../...

CONCLUSION

L'insuffisance rénale (I.R.) du chien est syndrome grave de pronostic réservé lié à une perturbation de la fonction rénale et accompagné de protéinurie, d'hyperazotémie, d'hypercréatininémie, de troubles hydro-électriques, de déséquilibre acido-basique, d'anémie et de troubles cardio-vasculaires.

Le diagnostic est fondé sur l'examen clinique, l'examen des urines (volume, densité, pH, protéinurie) et sur l'exploration des constantes biochimiques sanguines dont les deux paramètres majeurs sont l'urémie et la créatininémie.

Le traitement de l'insuffisance rénale comporte, outre l'institution de mesures de précaution et d'un régime alimentaire adéquat, la mise en oeuvre d'un traitement intensif tel que perfusions, diurétiques, dialyse péritonéale.

La spécialité pharmaceutique vétérinaire C 103, Soluté injectable (ISTO-NEPHROL), est l'association d'acéfylline pipérazine, de chlorhydrate d'heptaminol et de mannitol. L'acéfylline pipérazine, dérivé soluble de la théophylline exerce une action diurétique à plusieurs niveaux ; elle est en même temps un agent spasmolytique, vaso-dilatateur améliorant la dynamique cardiaque, et un stimulant respiratoire. Le chlorhydrate d'heptaminol est un agent cardiotonique, digitalomimétique. Le mannitol se comporte comme un diurétique osmotique.

L'étude toxicologique du C 103 injectable montre une toxicité aiguë modérée chez la Souris (DL 50 = 14,33 ml/kg voie i.p.) et chez le Rat (DL 50 = 14,90 ml/kg chez les mâles et 14,32 ml/kg chez les femelles). En administration réitérée pendant 30 jours chez le chien, par voie intra-musculaire et intra-péritonéale, le C 103 injectable montre une très bonne tolérance et l'absence de toute toxicité.

.../...

L'expérimentation pharmacologique du C 103 injectable conduite chez le chien anesthésié, par admistration intraveineuse à doses croissantes ou en perfusion, montre qu'il est doué d'une action analeptique cardio-respiratoire puissante, rapide et prolongée et d'un effet marqué sur le débit urinaire.

Les effets physiologiques et la tolérance du C 103 injectable chez le chien sain et vigile par administration réitérée parentérale sous-cutanée et intraveineuse s'objectivent par un abaissement marqué de l'urémie (22 à 66 %) et de la créatininémie (33 à 59 %), une augmentation de la concentration de l'urée urinaire, une élévation de la clairance de la créatinine, qui concourent à l'amélioration de l'efficacité de la diurèse.

La vérification de l'effet thérapeutique du C 103 injectable a été réalisée lors d'un essai thérapeutique limité chez 14 chiens insuffisants rénaux comparativement à la spécialité Lespénéphryl injectable, dont l'action diurétique est connue. Après administration quotidienne à la posologie de 0,5 ml/kg par voie sous-cutanée, le C 103, Soluté injectable, a entraîné la survie de 6 chiens sur 7 avec amélioration notable de l'état général et abaissement marqué et constant de l'azotémie et de la créatininémie. Dans les mêmes conditions, le Lespénéphryl à la dose de 1 ml/kg par voie intramusculaire n'a permis la survie que de 4 chiens sur 7, avec un effet hypoazotémiant comparable au C 103. Néanmoins, l'effet d'amélioration de l'évolution clinique sous l'action du C 103 injectable a paru plus constant en tout cas plus marqué, que sous l'action du Lespénéphryl. En outre, la tolérance locale et générale du C 103 injectable s'est révélée parfaite.

L'ensemble de ces observations confirme bien l'activité thérapeutique de la spécialité pharmaceutique vétérinaire C 103, injectable et l'intérêt de son utilisation dans toutes les indications relevant d'une perturbation de la fonction rénale, et notamment :

.../...

Les néphropathies aiguës et subaiguës : néphrites épithéliales (toxiques ou infectieuses, comme la leptospirose), glomérulonéphrites, pyélonéphrites, insuffisances rénales secondaires à la piroplasmose.

Lors d'insuffisance rénale par deshydratation, il sera préférable de réhydrater l'animal avant d'utiliser, évnetuellement, le C 103.

Néphropathies chroniques : néphrite interstitielle chronique, néphrosclérose et amyloïdose rénale lors de poussées aiguës ou pendant la phase décompensée (lorsque la créatinine atteint 10 mg/ml et l'urémie 0,4 g/l).

Il serait également indiqué dans le traitement des perturbations de la fonction cardiaque.

La posologie standard quotidienne peut être fixée à 0,5 ml par kg de poids par voie sous-cutanée ou intraveineuse ; la durée de traitement étant de 5 jours consécutifs au moins.

Aucune restriction toxicologique n'est à prévoir, de même qu'aucune interférence médicamenteuse connue n'est à redouter si, comme cela paraît nécessaire dans nombre de cas, un traitement adjuvant doit être associé.

Vu : Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire
rapporteur

Professeur LESCURE

Vu : Le Directeur de l'Ecole Vétérinaire

Professeur [illegible] LAUTIE

Vu : Le Président de la Thèse

Professeur LAFORTE

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Toulouse, le 24 AVR. 1980
P/ LE PRESIDENT DE L'UNIVERSITE
PAUL SABATIER, et par délégation
LE VICE-PRESIDENT

UNIVERSITE PAUL-SABATIER · TOULOUSE

Professeur L. LARENG

CHIENS AYANT RECU LE TRAITEMENT C 103 INJECTABLE

FICHES D'OBSERVATIONS INDIVIDUELLES

Essai clinique comparatif C 103 - LESPENEPHRYL -

Fiche individuelle.

Propriétaire : C... Rocquebrun-Cesnon. Chien n° : 1

Signalement du chien : sexe mâle âge 5 ans race Cocker

Commémoratifs : Leishmaniose traitée en 1977 (il y a quelques mois)
Anorexie, asthénie, oligurie

Examen clinique : Abattement, poils piqués, salive visqueuse température : normale
adénopathie (prescapulaires, poplités), suspicion de syndrome urémique.

Examens complémentaires : urines = Troubles et foncées Protéinurie +++

biochimie sanguine = urée 2,13 g/l

Créatinine 28 mg/l

divers : Formolleucogelification -

Na : 134 mEq/l ; K : 4,5 mEq/l

hémogramme = GR : 4,8 millions/mm3; GB : 20200 /mm3

P.N :72% PE :9% L :12% M :7% Hématocrite : 40%

Diagnostic : Insuffisance rénale aigue sur une néphropathie chronique.

Traitement : C 103 0,5 ml/kg. Voie sous cutanée ; extrait de foie Rolland 250 mg IM/j.

Evolution : Amélioration assez rapide ; retour de l'appetit. Urines plus abondantes, plus claires. Assez bon état après 10 jours.

J_6 : urée : 0,92 g/l

créatinine : 18 mg/l

divers : Na :124 mEq/l.

Appréciation globale : - ± + ++

: Amélioration

Essai clinique comparatif C 103 - LESPENEPHRYL -

Fiche individuelle.

Propriétaire : F... MONTGISCARD (31) Chien n° : 2

Signalement du chien : sexe femelle âge 2 ans race Epagneul breton

Commémoratifs : Antécédents de piroplasmose récents
Anorexie, amaigrissement

Examen clinique : Mauvais état général ; muqueuses pâles température :
splénomégalie ; nécrose des extrémités.

Examens complémentaires : urines = foncées. Protéinurie + ; Pigments biliaires +

biochimie sanguine = urée 0,65 g/l.

Créatinine 10 mg/L.

divers : Na : 150 mEq/l. K : 3,1 mEq/l.

hémogramme = Anisocytose polychromatophilie
absence de piroplasmes

Hématocrite : 40% ; G.B : 10500 /mm3 ; PN : 41%,PE : 1%,L : 8%,M : 20%.

Diagnostic : Complications hépatorénales de piroplasmose.

Traitement : C 103 0,5 ml/kg. sous cutanée. Trophobolène 1 ampoule par semaine

Evolution : L'état général s'améliore légèrement ; l'appetit reste capricieux.
les urines restent foncées.

J_6 : urée : 0,48 g/l

créatinine : 12 mg/l.

divers : NA : 149 mEq/l

Appréciation globale : - ± + ++

: Stationnaire

Essai clinique comparatif C 103 - LESPENEPHRYL -
Fiche individuelle.

Propriétaire : C... Toulouse 31 Chien n° : 3

Signalement du chien : sexe mâle âge 13 ans race Korthal

Commémoratifs : Abattement, pollakiurie, anorexie

Examen clinique : Etat général assez bon ; douleur vive à la palpation de l'abdomen température : normale

Examens complémentaires : urines = troubles. Protéinurie ++ activité péroxydasique +; Présence de cellules vésicales, polynucléaires, germes

biochimie sanguine = urée 0,64 g/l
Créatinine 15 mg/l
divers : Glycémie 1 g/l

hémogramme = GR : 5,94 millions /mm3 ; Hématocrite : 40 %
GB : 27800/mm3 ; pN : 74 PE : 1 L : 11 M : 14

Diagnostic : Cystite avec insuffisance rénale.

Traitement : C 103 0,5 ml/kg/j - SC Nicene : 4 comprimés /jour

Evolution : Nette amélioration de l'appetit. Animal beaucoup plus vif ; disparition de la douleur vésicale. Urines limpides.

J_6 : urée : 0,42 g/l
créatinine : 11 mg/l
divers : GB : 16800/mm3
PN : 71 PE : 1 L : 7 M : 21

Appréciation globale : - ± + (++)

: AMELIORATION

Essai clinique comparatif C 103 - LESPENEPHRYL -

Fiche individuelle.

Propriétaire : C... TOULOUSE (31) Chien n° : 4

Signalement du chien : sexe mâle âge 6 ans race Berger Allemand

Commémoratifs : Nombreuses piroplasmoses , Anorexie, vomissements

Examen clinique : mauvais état général,maigreur, poils piqués, température : normale
muqueuses pâles

Examens complémentaires : urines = assez limpides Protéinurie ++
Pigments biliaires +

biochimie sanguine = urée 1,4 g/l
Créatinine 13 mg/l
divers : Na : 130 mEq/l K : 3,9 mEq/l

hémogramme = Absence de Piroplasmes

Diagnostic : Complications hépato-rénales de piroplasmose.

Traitement : C 103 injectable 0,5 ml/kg/j voie sous cutanée
Decoratox . Phosphalugel

Evolution : Amélioration de l'état général ; reprise de l'appetit assez rapide. Urines limpides (avec traces de protéines et de pigments biliaires).

J_6 : urée : 0,69 g/l
créatinine : 9 mg/l
divers :

Appréciation globale : - ± + (++)

: AMELIORATION

Essai clinique comparatif C 103 - LESPENEPHRYL -

Fiche individuelle.

Propriétaire : Mr D... MARSEILLE 13003 Chien n° : 5

Signalement du chien : sexe Mâle âge 6 ans race Griffon

Commémoratifs : Antécédents de néphrite aigüe, abattement, anorexie, diarrhée, vomissements oligurie.

Examen clinique : Mauvais état général, légère persistance du pli de peau; salive visqueuse : syndromes urémiques température : normale

Examens complémentaires : urines = Foncées ; protéinurie ++

biochimie sanguine = urée 1,68 g/l

Créatinine 30 mg/l

divers :

hémogramme = G.R :4,8 millions /mm3 . Hématocrite : 35 %
G.B 38600/mm3 ; PN : 68 PE : 1 L : 26 M : 5

Diagnostic : Insuffisance rénale aigüe sur une néphropathie chronique.

Traitement : C 103 0,5 ml/kg voie sous cutanée réhydratation
Vogalène : 2 amp. /j sous cutanée - Terramycine : 200 mg/j IM

Evolution : L'état général s'améliore après quelquesjours ; l'appetit reste capricieux puis redevient normal. Urines beaucoup plus claires, abondantes. Protéinurie +

J_5 : urée : 0,4 g/l

créatinine : 5 mg/l

divers : GB : 30 000 /mm3

Appréciation globale : - ± + (++)

: AMELIORATION

Essai clinique comparatif C 103 - LESPENEPHRYL -
fiche individuelle.

Propriétaire : Mr M... MARSEILLE (13) Chien n° : 6

Signalement du chien : sexe Mâle âge 14 ans race Bouvier des Flandres

Commémoratifs : A présents une gastro-entérite.
Abattement, vomissements, oligurie.

Examen clinique : Mauvais état général, muqueuses pâles, température : nd
salive visqueuse, syndrome urémique.

Examens complémentaires : urines = Foncées Protéinurie ++

biochimie sanguine = urée 1,2 g/l
Créatinine 20 mg/l
divers : Glycémie 0,9 g/l

hémogramme = GR : 6,8 millions /mm3
GB : 20 000 / mm3

Diagnostic : Insuffisance rénale aiguë sur une néphropathie chronique.

Traitement : C 103 0,5 ml/kg/j. voie sous cutanée. réhydratation : Ringer lactate
Vogalène : 2 amp./j. SC - Ampicilline : 1 g/j SC

Evolution : Amélioration assez rapide de l'état général. Appétit capricieux
urines claires avec traces de protéines

J_5 : urée : 0,9 g/l
créatinine : 13 mg/l
divers :

Appréciation globale : - ± + ++

: AMELIORATION

Essai clinique comparatif C 103 - LESPENEPHRYL -

Fiche individuelle.

Propriétaire : Mr M... BLAGNAC (31) Chien n° : 7

Signalement du chien : sexe Femelle âge 11 ans race Berger

Commémoratifs : Nombreuses piroplasmoses. Dyspepsies.
Abattement, anorexie, vomissements.

Examen clinique : Animal très abattu, deshydraté . Syndrome urémique température : Hyperthermie.

Examens complémentaires : urines = Foncées Protéinurie ++
Pigments biliaires +

biochimie sanguine = urée 1,8 g/l .
Créatinine 40 mg/l
divers : Na : 126 mEq/l. K : 2,5 mEq/l

hémogramme = GR : 3,8 Millions /mm3 Absence de piroplasme
GB : 30200/mm3 PN : 88% L : 3% M: 9%

Diagnostic : Insuffisance rénale aiguë sur une néphropathie chronique.

Traitement : C 103 injectable 0,5 ml/kg voie sous cutanée.
Ringer lactate. Antibiothérapie puis dialyse péritoniale.

Evolution : L'abattement persiste. La déshydratation s'accentue ; hypothermie et mort.
Autopsie : néphrite urémigène.

j_5 : urée : 1,9 g/l
créatinine : 58 mg/l
divers :

Appréciation globale : - ± + ++

: AGGRAVATION

CHIENS AYANT RECU LE TRAITEMENT LESPENEPHRYL

FICHES D'OBSERVATIONS INDIVIDUELLES

Essai clinique comparatif C 103 - LESPENEPHRYL -

Fiche individuelle.

Propriétaire : M... Noe (31) Chien n° : 8

Signalement du chien : sexe Mâle âge 11 ans race Berger Belge

Commémoratifs : Antécédent de piroplasmose
abattement, inappétence, subictère

Examen clinique : Mauvais état général. Muqueuses subictériques température : Normale
polypnée ;Syndrome anémique et urémique

Examens complémentaires : urines = Protéinurie ++

biochimie sanguine = urée 2,25 g/l

Créatinine 55 mg/l

divers : Na 153 mEq/l K: 4,1 mEq/l

hémogramme = GR : 2,16 millions /mm3 . Hématocrite : 28%
GB : 40000/mm3 PN : 77% L : 14% M : 9% absence de piroplasme

Diagnostic : Complications hépato-rénales de piroplasmose.

Traitement : Lesoénéphryl IV 1 mg/kg/j Réhydratation. Ampicilline. Extrait de foie.

Evolution : L'état général s'améliore mais l'appétit reste faible. Protéinurie persistante.

J_5 : urée : 1,23 g/l

créatinine : 41 mg/l

divers : Na :155 mEq/l

K : 4,3 mEq/l ; GB 15600 /mm3 ; GR 2,9 millions/mm3 ; Hématocrite 37%

Appréciation globale : - ± + ++

: AMELIORATION

Essai clinique comparatif C 103 - LESPENEPHRYL -

Fiche individuelle.

Propriétaire : J... MARSEILLE (13) Chien n° : 9

Signalement du chien : sexe Mâle âge 7 ans race Cocker

Commémoratifs : Piroplasmose suivie d'une insuffisance rénale chronique.
Abattement, anorexie, vomissements.

Examen clinique : Mauvais état général
Syndrome urémique
température : Basse

Examens complémentaires : urines = Foncées Protéinurie ++

biochimie sanguine = urée 1,4 g/l
Créatinine 17 mg/l
divers :

hémogramme = GR : 7,12 million /mm3
GB : 9600/mm3 ; PN 60 L : 37 M:3

Diagnostic : Insuffisance rénale aiguë sur une néphropathie chronique.

Traitement : Lespénéphryl 1 mg/kg/j IV. réhydratation . Vogalène

Evolution : Aucune amélioration n'est observée. L'animal meurt à l'issue d'un coma urémique.

J_5 : urée : 4,6 g/l
créatinine : 77 mg/l
divers : Na : 142 mEq/l
Glycémie : 0,9 g/l K : 3,5 mEq/l ; GR 5,5 millions /mm3 ; GB 7600/mm3

Appréciation globale : (-) ± + ++
: AGGRAVATION

Essai clinique comparatif C 103 - LESPENEPHRYL -

Fiche individuelle.

Propriétaire : C ... TOULOUSE (31) Chien n° : 10

Signalement du chien : sexe Mâle âge 7 ans race Cocker

Commémoratifs : Antécédent de piroplasmose
Vomissements et diarrhée.

Examen clinique : Mauvais état général ; Muqueuses pâles, parésie du train postérieur température : normale

Examens complémentaires : urines = Assez troubles Protéinurie ++

biochimie sanguine = urée 0,67 g/l
Créatinine 15 mg/l
divers : K : 4,6 mEq/l

GR : 4,6 millions /mm3 GB : 5600/mm3

hémogramme = PN : 66% ; L : 3% ; M : 31%
Anisocytose, polychromatophilie, absence de piroplasmes .

Diagnostic : COMPLICATIONS RENALES DE PIROPLASMOSE

Traitement : Léspenéphryl 1 mg/kg/j ,IM (injections douloureuses)
extrait de foie , Jecoratox(NO)

Evolution : L'état général s'améliore ; l'apoétit revient progressivement ;
les urines ont un aspect normal malgré une protéinurie persistante .

j_6 : urée : 0,35 g/l
créatinine : 7 mg/l
divers : Na : 152 mEq/l

K : 4,1 mEq/l ,GR :4,5 millions/mm3 ,GB: 5000/mm3 (PN: 78 , L: 10 , M: 22)

Appréciation globale : - ± + ++

: AMELIORATION

Essai clinique comparatif C 103 - LESPENEPHRYL -
Fiche individuelle.

Propriétaire : Mr L... Ramonville (31) Chien n° : 11

Signalement du chien : sexe Femelle âge 11 ans race Berger malinois

Commémoratifs : Anorexie , vomissements .

Examen clinique : Mauvais état général température : normale
Syndrome urémique .

Examens complémentaires : urines = protéinurie ++ , quelques cellules vésicales .

biochimie sanguine = urée 1,4 g/l
Créatinine 33 mg/l
divers : Na : 131 mEq/l K : 4,4 mEq/l
Glycémie :1,2 g/l

hémogramme = *

Diagnostic : INSUFFISANCE RENALE AIGUE SUR UNE NEPHROPATHIE CHRONIQUE .

Traitement : Lespenéphryl 1 mg/kg/j IM (injections douloureuses)
Extraits de foie .

Evolution : Aucune amélioration n'est observée , coma urémique et mort .

j_6 : urée : 1,9 g/l
créatinine : 40 mg/l
divers : Na : 129 mEq/l
K : 3,6 mEq/l
Glycémie : 1,24 g/l

Appréciation globale : (-) ± + ++

: AGGRAVATION

Essai clinique comparatif C 103 - LESPENEPHRYL -

Fiche individuelle.

Propriétaire : Mr C... Colomiers (31) Chien n° : 12

Signalement du chien : sexe Mâle âge 4 ans race Teckel croisé

Commémoratifs : Antécédent de lithiase urétrale. Opéré 8 jours auparavant. Anorexie, vomissements.

Examen clinique : Mauvais état général - Syndrome urémique température : Normale

Examens complémentaires : urines = Rouges Protéinurie ++
Activité péroxydasique + ; Cellules vésicales, PN , GR

biochimie sanguine = urée 1,31 g/l

Créatinine 15 mg/l

divers : Na : 103 mEq/l. K : 4 mEq/l

hémogramme = GR : 7 millions /mm3
GB : 31000/mm3 ; PN : 81% ; PE : 3% , L : 5 % ; M : 11%

Diagnostic : Cystite avec insuffisance rénale.

Traitement : Lespénéphryl 2 mg/kg IV, car IM mal supportée.
Ringer lactate.

Evolution : Amélioration nette; l'appetit devient normal. Les urines s'éclaircissent mais la protéinurie persiste.

J_5 : urée : 0,61 g/l

créatinine : 11 mg/l

divers : Na : 137 mEq/l
K : 3 mEq/l ; GB : 18900/mm3 (PN : 73, PE : 2, L : 3, M : 22).

Appréciation globale : - ± + ++

: AMELIORATION

Essai clinique comparatif C 103 - LESPENEPHRYL -

Fiche individuelle.

Propriétaire : Mr O... MARSEILLE (13) Chien n° : 13

Signalement du chien : sexe Mâle âge 9 ans race Boxer

Commémoratifs : Insuffisance mitrale
abattement, anorexie, oligurie.

Examen clinique : Mauvais état général. température : Hypothermie
Souffre d'insuffisance mitrale. Syndrome urémique

Examens complémentaires : urines = Aspect normal. Protéinurie ++
Activité péroxydasique + ; Présence d'hématies

biochimie sanguine = urée 1,04 g/l

Créatinine 19 mg/l

divers : TGO : 140 UI/l

hémogramme = GR : 5,9 millions/mm3
GB : 24000/mm3 ; PN : 71% ; PE 1 % ; L : 26 % ; M : 2%

Diagnostic : Insuffisance rénale aigüe sur une néphropathie chronique et insuffisance mitrale.

Traitement : Lespénéphryl 1 mg/kg/j IM ou IV
Trophicardyl . Réhydratation.

Evolution : L'état général se dégrade. L'oligurie persiste. Une dysonée s'installe.
Mort de l'animal.

J_6 : urée : 1,5 g/l

créatinine : 15 mg/l

divers :

GR : 5,3 millions /mm3 ; GB : 20 000/mm3 (PN : 82% ; L : 15% ; M : 3%)

Appréciation globale : - ± + ++

: AGGRAVATION

Essai clinique comparatif C 103 - LESPENEPHRYL -

Fiche individuelle.

Propriétaire : Mr L... TOULOUSE (31) Chien n° : 14

Signalement du chien : sexe Femelle âge 9 ans race Braque Allemand

Commémoratifs : Antécédent de piroplasmose.
Anorexie, abattement

Examen clinique : Mauvais état général température : Normale
Syndrome urémique

Examens complémentaires : urines = Protéinurie ++ ; Traces de pigments biliaires.
Activité péroxydasique + ; Cellules rénales, hématies.

biochimie sanguine = urée 1,76 g/l .

Créatinine 26 mg/l

divers : TGP : 51 UI/l

hémogramme = GR : 6,75 millions /mm3 ; Hématocrite : 46%
GB : 19300/mm3 ; PN 78% ; PE : 1% ; L : 16% ; M : 5% ; Absence de piroplasmes.

Diagnostic : Complications rénales de piroplasmose.

Traitement : Lespénéphryl 1 mg/kg/j IM (injections douloureuses).
Bioénicilline.

Evolution : L'état général s'améliore assez vite. L'appetit est capricieux. La protéinurie diminue d'intensité. Urines peu abondantes.

J_6 : urée : 0,95 g/l

créatinine : 17 mg/l

divers : Glycémie : 1,04 g/l

Appréciation globale : - ± + ++

: AMELIORATION

B I B L I O G R A P H I E

(1) BELLET S, FEINBERG L.J., SANDBERG H., HIRABAYASHI M.
The effects of caffeine on free fatty acids and blood coagulation parameters of dogs
J. Pharm. Exp. Therap., 1968, 159, 250-254 (cité par GOODMAN.GILMAN)

(2) BITSNER B.S.
Les urgences en pratique vétérinaire du chien et du chat.
Ed. Vigot, 1977

(3) BLISS C.I.
Quart. J. Pharm. 1938, 2, 192-216

(4) BRIGHT R.
Cases and observations illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albumineous
Guy's Hosp. Rep., 1836, 1, 338

(5) BUSCH B.M.
Essential features of the treatment of chronic renal failure in the dog
J. Small. An. Pract., 1971, 12, 569-574

(6) CABANIE P.
Sur le traitement de l'insuffisance rénale par les extraits de rein lyophilisés
Thès Doct. Vet., Toulouse, 1963

(7) CALMETTES F.
Physiopathologie des affections rénales du chien
Thèse Doct. Vét., Toulouse, 1973

(8) COTARD J.P.
Tests pratiques permettant l'exploration fonctionnelle du rein
Le Point Vét., 1977, II, 6, 15

.../...

(9) DELMAR, FINCO D.R., DUNCAN
Evaluation of blood urea nitrogen and serum creatinine concentrations as indicators of renal dysfunction - A study of 111 cases and a review of related litterature.
J.A.V.M.A., 1976, 168, 7, 593

(10) EXTRA PHARMACOPEIA. Martindale
Ed. TODD (R.G.), 1971, 248

(11) FAUCON G.
Etude du choc
Act. de Pharm., 1976, XVII, 19

(12) FLORIO R., GUELFI J.P.,
La néphrite interstitielle chronique du chien
Q.S. Bellon, Dep. Vet., 1972, VII, 6, 66-72

(13) GIRAUD G., LOUBATIERES A., LATOUR H.
Les propriétés cardiotoniques, coronodilatatrices, diurétiques et hypotensives droites du chlorhydrate d'amino-6, méthyl-2 héptanol-2 (2831 RP)
La Presse Médicale , 1950, 1165-1166

(14) GOODMAN L.S., GILMAN A.
Pharmacological basis of therapeutics
Ed. GILMAN. KOELLE, 367, 1975

(15) GUELFI J.F.,
Le syndrome urémique. Fiches de médecine canine.
Rev. Med. Vét., 1976, 847-854

(16) HALL L.W.
L'équilibre hydroélectrolytique du chien
Ed. Maloine, 1972

.../...

(17) HALPERN B.N., TROLLIET J.
Sur l'action de lespedeza capitata dans les néphrites allergiques expérimentales.
(Cité par Lab. ARKOVET - Notice Lespedezia ND)
Gaz. Med. France, 1953, III, 53, 351

(18) HAMBURGER J.
Directives générales concernant l'examen et le traitement des malades atteints d'hyperazotémie chronique
Rev. Prat., 1954, 4, 2023-2026

(19) HAZARD R., CHEYMOL J., LEVY J., BOISSIER J.R., LECHAT P.
Manuel de pharmacologie
Ed. Masson, 1969, Paris, 289

(20) LAMARCHE M., BOULANGE M.
Action comparée de deux dérivés de la théophylline sur l'intestin isolé de rat
C.R. Sté Biologie, 1955, 149, n° 1/2, 173

(21) LEGRAIN A.
Les néphrites
Rev. Prat., 1971, 21, 2695

(22) LESCURE R.
Sur les néphropathies du chien
P.H.A.C., 1970, 3

(23) LESPAGNOL A., DEBAERT M., MIZON I., MIZON-CAPRON C.H.
Détermination de l'activité inhibitrice de quelques théophyllines substituées, sur la phosphodiestérase spécifique de l'Adénosine 3'-5' monophosphate.
Thérapie 1970, XXV, 707-713

.../...

(24) LOUBATIERES A., BOUYARD P.
Action du chlorhydrate d'amino-6 méthyl-2 heptanol-2 (2831 RP) sur la diurèse
J. Physiol., 1950, 42, 646-648

(25) LOUBATIERES A., BOUYARD P.
Action du chlorhydrate d'amino-6 méthyl-2 heptanol (2831 RP) sur la circulation coronaire.
J. Physiol., 1950, 42, 648-652

(26) LOUBATIERES A.
Etude comparée des effets cardiovasculaires du chlorhydrate d'amino-6 méthyl-2 heptanol-2 (2831 RP) et de l ouabaïne.
J. Physiol. , 1949, 41, 210-212

(27) MADEWELL G., NORRDIN
Renal failure associated with pericardial effusion in dog
J.A.V.M.A., 1975, 167, 1091

(28) MARCUS M.L., SKELTON C.L., EPSTEIN S.E.
Potentialisation of the inotropic effects of glucagon by theophylline
J. Pharmac. Exp. Therap., 1971, 179, 331-337

(29) MEYER JONES L., BOOTH N.H., MC DONALD L.E.
Veterinary pharmacology and therapeutics
IOWA St. Univers. Press., 1976, 4ème édition

(30) MORRIS M., PATTON R.S.
Régime alimentaire dans les maladies rénales
Le Point. Vet., 1976, V, 21

(31) OEHLERT H.
Investigations on the frequency of kidney diseases in a normal dog population
Kleinter Praxis, 1976, 16

.../...

(32) PINAUD et MILHAUD J.
Les diurétiques
Rec. Med. Vet. Alfort, 1975, 151, 11, 739-746

(33) PITTS R.F.
Physiologie du rein et du milieu intérieur
Ed. Masson, 1971

(34) PUYGRENIER
Régimes alimentaires en gérontologie
An. de Comp., 1978, 54

(35) QUENAUVILLIER A., MORIN H.
Pharmcométrie des principales théophyllines solubles.
La Pres. Med., 1953, 61, 73, 1480

(36) RABIANT J., SERGANT M., GAUDIN A.F.
Dosage de l'heptaminol par chromatographie en phase gazeuse. Application à l'étude de l'excrétion.
Ann. Pharm. Fran., 1971, 29, 5/6, 331-336

(37) RABIANT J., SOULAIRAC A., DORME N.
Etude de l'excrétion urinaire de l'heptaminol après ingestion de Comprimés traditionnels et de comprimés retard.
Ann. Pharm. Fran., 1972, 30, 9, 601-609

(38) RICO A.
Rapport d'expertise toxicologique et pharmacologique du C 103 injectable
24.02.1977, Non publié.

(39) RUCKEBUSH Y.
Physiologie, pharmacologie, thérapeutique animales
Ed. Maloine, 1977, Paris

.../...

(40) SCHWARZ D.
Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes.
Ed. Flammarion Médecine-Sciences, 1969, Paris

(41) SCHWARZ D., FLAMAND R., LELOUCH
Essai thérapeutique chez l'homme
Ed. Flammarion Médecine-Sciences, 1971, Paris

(42) THOMAS J.P.
Thèse Med. Vét., Lyon, 1970

(43) VAISSAIRE J.P.
Le chien : animal de laboratoire
Ed. Vigot, 1976

(44) VON MULLER P., PEDDINGHAUS
Contribution à la pathologie, l'étude clinique et l'étiologie des glomérulonéphrites et néphrites interstitielles du chien.
Berl. Munch. Tierarztl.Wschr., 1975, 89, 7-24

(45) WRIGHT N.G., FISCHER E.W., MORISON (WI), THOMSON (WB), NASH
Chronical failure in dog. A comparative clinical and morphological study of chronic glomerulonephritis and chronic interstitial nephritis.
Vet. Record, 1976, 98, n° 15, 288 - 293

/_/_/

Imp. COREP ASSISTANCE
21, rue Viguerie
31300 TOULOUSE
Tél. : 42 01 19